

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Denis SINOU

Ingénieur Chimiste E. S. C. I. L.

Licencié ès Sciences Physiques

ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES DE CHLORO-3 HYDROXY - 2 TETRAHYDOPYRANNES SUBSTITUES OU NON

Soutenue le 20 Décembre 1971, devant la Commission d'Examen

M M. G. DESCOTES

Président

R. GELIN

J. HUET

P. DUHAMEL

} Examineurs

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

72, Rue Etienne Richerand - LYON (3^e)

1971

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Denis SINOÛ

Ingénieur Chimiste E. S. C. I. L.

Licencié ès Sciences Physiques

ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES DE CHLORO-3 HYDROXY - 2 TETRAHYDROPYRANNES SUBSTITUES OU NON

Soutenue le 20 Décembre 1971, devant la Commission d'Examen

M M. G. DESCOTES

R. GELIN

J. HUET

P. DUHAMEL

Président

} Examinateurs

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

72, Rue Etienne Richerand - LYON (3°

1971



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Président : M. le Professeur J. BOIDIN

1er Vice-Président : M. R. TOURAINÉ, Maître de Conférences agrégé.

2ème Vice-Président : M. P. PONCET, Maître-Assistant.

3ème Vice-Président : M. D. SETTELEN, Etudiant.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

U. E. R. médicale Grange-Blanche

U. E. R. médicale Alexis-Carrel

U. E. R. médicale LYON-Nord

U. E. R. médicale LYON-Sud-Ouest

U. E. R. des Sciences Pharmaceutiques

U. E. R. des Techniques de Réadaptation

U. E. R. de Biologie Humaine

Institut Régional d'Education

Physique et Sportive

U. E. R. des Sciences Odontologiques

U. E. R. de Mathématiques

U. E. R. de Physique

U. E. R. de Chimie et Biochimie

U. E. R. des Sciences de la Nature

U. E. R. de Biodynamique et

Psychopédagogie

U. E. R. de Physique nucléaire

U. E. R. de Mécanique

Observatoire

Institut Universitaire de Technologie 1

Institut Universitaire de Technologie 2

M. le Professeur D. GERMAIN

M. le Professeur C. GIROD

M. le Professeur A. BERTOYE

M. le Professeur L. TOLOT

M. M. CARRAZ, Maître de
Conférences agrégé

M. le Professeur P. MOUNIER-
KUHN

M. J. C. CZYBA, Maître de
Conférences agrégé

M. J. SAPIN, Professeur E. P. S.

M. R. VINCENT

M. le Doyen J. BRACONNIER

M. le Professeur M. DUFAY

M. le Professeur D. GAUTHERON

M. le Professeur L. DAVID

M. le Professeur R. FONTANGES

M. le Professeur A. SARAZIN

M. N.

M. le Professeur J. H. BIGAY

M. le Professeur B. POUYET

M. J. GALLET

Secrétaire Général : M. P. IZAUTE.

A MONSIEUR G. DESCOTES

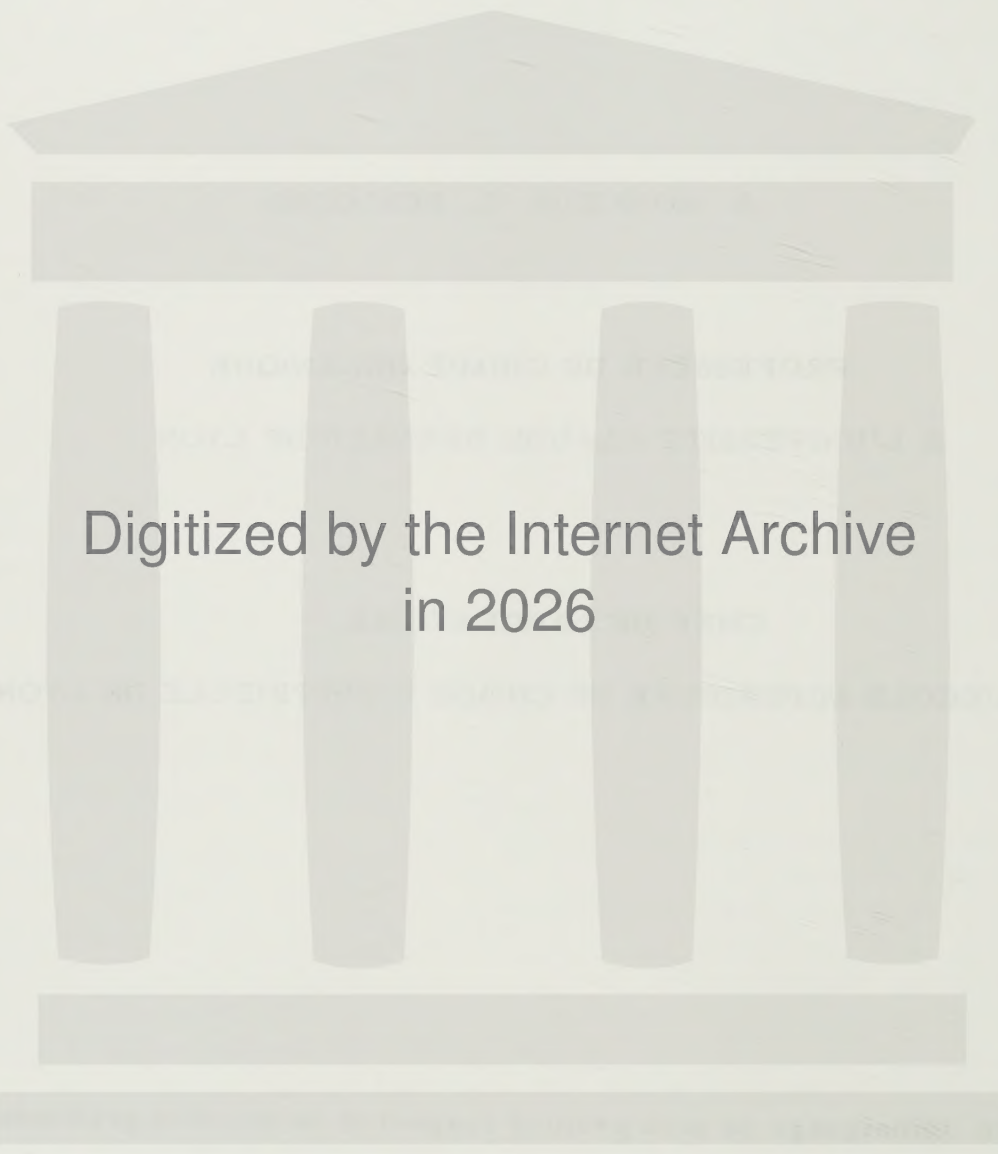
PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE

A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD DE LYON

CHEF DE LABORATOIRE

A L'ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE INDUSTRIELLE DE LYON

En témoignage de mon profond respect et de ma vive gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552607_0012

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE ET DE MON FRERE

A MES FRERES ET SOEURS

A MA FEMME

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS.

Le présent travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique II de l'Université Claude Bernard de LYON.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur G. DESCOTES notre profonde reconnaissance pour la bienveillante attention avec laquelle il a constamment dirigé nos recherches et pour avoir présidé notre Jury.

Nous remercions Monsieur R. GELIN, Professeur à l'Institut National des Sciences Appliquées de LYON, d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury.

Nous remercions également Monsieur J. HUET, Maître de Conférences à l'Université Claude Bernard de LYON, d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

Nous sommes reconnaissant à Monsieur P. DUHAMEL, Professeur à la Faculté des Sciences de ROUEN, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury et de juger ce travail.

Nous remercions le Laboratoire lyonnais du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. et le service de Résonance Magnétique Nucléaire, en particulier Mademoiselle M.F. CADOT, pour la réalisation des spectres.

Nous remercions vivement Madame A. BRIANT pour la participation dévouée qu'elle a apportée à la réalisation de ce travail.

Nous ne saurions oublier tous nos camarades de Laboratoire qui trouveront ici le témoignage de notre sincère amitié.

ABREVIATIONS EMPLOYEES

INFRAROUGE (IR)

ν	: vibration de valence
δ	: vibration de déformation
FF	: absorption très forte
F	: absorption forte
m	: absorption moyenne
f	: absorption faible

RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN)

δ	: déplacement chimique en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (T. M. S.)
J	: constante de couplage mesurée en Hertz (Hz)
s	: singulet
d	: doublet
t	: triplet
q	: quintuplet
sext.	: sextuplet
m	: multiplet

DIPOLMETRIE

μ	: moment dipolaire en Debye (D)
-------	---------------------------------

CHROMATOGRAPHIE

C. P. V.	: chromatographie en phase vapeur
C. C. M.	: chromatographie en couche mince.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DU METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE ET DE SES DERIVES

A - <u>PARTIE THEORIQUE</u>	5
1 - <u>SYNTHESE</u>	5
2 - <u>ETUDE STEREOCHIMIQUE</u>	9
2.1 - Composés alcoylés et acétylés.....	9
2.1.1. Estimation "a priori" de l'équilibre confor- mationnel.....	9
2.1.2. Etude par Résonance Magnétique Nucléaire..	13
a) Déplacement chimique du proton anomère.....	13
b) Largeur de bande des protons H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₆ ...	16
c) Déplacements chimiques induits par le benzène.	19
d) Déplacements chimiques des groupes alcoxy et acétoxy.....	22
2.1.3. Etude infrarouge.....	23
2.1.4. Etude des moments dipolaires.....	26
2.2 - Méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne..	32

B - <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	35
1 - <u>SYNTHESE</u>	35
1.1 - Méthyl-3 dihydro -5,6 γ -pyranne.....	35
1.2 - Méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne..	38
1.3 - Méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne...	40
1.4 - Méthyl-3 chloro-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne..	41
1.5 - Méthyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne.....	42
1.6 - Méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyranne.....	43
2 - <u>ETUDE STEREOCHIMIQUE</u>	46
2.1 - Calcul "a priori" de la différence d'énergie libre	46
2.2 - Spectrométrie infrarouge.....	48
2.3 - Dipolmétrie.....	48

DEUXIEME PARTIE

ETUDE COMPAREE DES PROPRIETES DU METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE ET DU CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE

CHAPITRE I

ACTION DE REACTIFS IONIQUES ET ORGANO- METALLIQUES

A - <u>PARTIE THEORIQUE</u>	55
1 - <u>ACTION DES REACTIFS IONIQUES</u>	55
1.1 - Structure des produits formés.....	57
1.2 - Traitements chimiques et thermiques des com- posés obtenus.....	62

2 - <u>ACTION DES ORGANOMAGNESIENS MIXTES</u>	68
2.1 - Bibliographie.....	68
2.2 - Etude de la réaction.....	71
2.3 - Stéréochimie de l'addition.....	74
 B - <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	 83
1 - <u>ACTION DES REACTIFS IONIQUES</u>	83
1.1 - Hydrure de sodium.....	83
1.2 - Alcoolates et thiolates de sodium.....	83
1.3 - Soude.....	94
1.4 - Cyanure de sodium.....	96
 2 - <u>ACTION DES ORGANOMAGNESIENS MIXTES</u>	 97
2.1 - Action du bromure de phénylmagnésium.....	97
2.2 - Cyclisation du diphenyl-5,5 méthyl-4 pentène-4 ol-1.....	99
2.3 - Cyclodéshydratation du diphenyl-1,2 méthyl-2 pentane diol-1,5.....	100
2.4 - Synthèse du phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanol-1	101
2.5 - Synthèse du phényl-1 chloro-2 propanol-1.....	105

CHAPITRE II

ACTION DES DERIVES AZOTES

A - <u>PARTIE THEORIQUE</u>	109
1 - <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	109
1.1 - Action des amines et hydrazines sur les aldé- hydes α -halogénés.....	109

1.2 - Action des amines sur les sucres.....	113
1.3 - Action des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne.....	114
2 - <u>ACTION DES AMINES PRIMAIRES ET HYDRAZINES.</u>	115
2.1 - Action des amines primaires.....	115
2.2 - Action des hydrazines.....	118
3 - <u>ACTION DES AMINES SECONDAIRES.....</u>	120
3.1 - Solvant : amine.....	120
3.2 - Solvant : alcool.....	123
3.2.1. Structure des produits obtenus.....	123
3.2.2. Mécanisme d'addition des amines.....	126
B - <u>PARTIE EXPERIMENTALE.</u>	129
1 - <u>ACTION DES AMINES PRIMAIRES ET DES HYDRAZINES</u>	129
1.1 - Synthèse du méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne.....	129
1.2 - Action des amines primaires non aromatiques	130
1.3 - Synthèse de l'hydrazone de l'alkyl-2 tétrahy- drofurfural.....	131
2 - <u>ACTION DES AMINES SECONDAIRES</u>	133
2.1 - Méthyl-3 bis(dialkylamino)-2,3 tétrahydro- pyranne.....	133
2.1.1. Synthèse.....	133
2.1.2. Propriétés.....	134

2.2 - Méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahydro- pyranne.....	139
2.2.1. Action des amines sur la chlorhydrine.....	139
2.2.2. Méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahy- dropyranne. <u>trans</u>	141
2.2.3. Méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahy- dropyranne <u>cis</u> + <u>trans</u>	141
2.2.4. Hydrolyse et étherification du méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahdropyranne	142
2.3 - Chauffage du méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahdropyranne en milieu alcoolique.....	142
2.4 - Action de la morpholine sur le méthyl-3 dialkyla- mino-3 hydroxy-2 tétrahdropyranne.....	143
 <u>CONCLUSION GENERALE</u>	145
 <u>DONNEES TECHNIQUES</u>	147
 <u>INDEX BIBLIOGRAPHIQUE</u>	149

INTRODUCTION

Ce travail se situe dans une étude systématique de la structure et de la réactivité de chlorhydrines dérivées d'hétérocycles oxygénés. L'introduction d'un substituant méthyle sur le carbone porteur de l'atome d'halogène devrait permettre de préciser le rôle de l'hydrogène en 3 lors des attaques des réactifs nucléophiles sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne.

La première partie de notre travail est consacrée à la synthèse du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne et de ses dérivés par différentes voies et à leur étude stéréochimique par Résonance Magnétique Nucléaire, infrarouge et dipolmétrie.

La seconde partie étudie le comportement comparé de divers réactifs vis à vis de la chlorhydrine substituée ou non.

Le premier chapitre précise l'action de réactifs ioniques (réactifs minéraux, alcoolates et thiolates, organomagnésiens mixtes) sur ces chlorhydrines.

Le deuxième chapitre compare l'action de dérivés azotés, tels qu'amines primaires (aniline, hydrazine) et amines secondaires (pipéridine, morpholine).

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DU
METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE
ET DE SES DERIVES

Ce chapitre décrit la synthèse du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne et de ses dérivés alcoxylés et acétylés, puis la stéréochimie de ces composés à l'aide de la RMN, l'IR et de la dipolmétrie, après une estimation "a priori" des différents équilibres conformationnels.

PARTIE THEORIQUE

1 - SYNTHESE

Les dérivés chlorés en 3 du méthyl-3 dihydro-5,6 γ-pyranne 1 sont aisément obtenus à partir des chlorhydrines correspondantes 2 ou des dichlorures 3 ; la synthèse des chlorhydrines 2 est réalisée par deux voies : soit par chlorohydroxylation du dihydropyranne 1 (1,2), soit par hydrolyse du dichlorure 3 (3,4,5).

L'alcoxylation par l'alcool de la chlorhydrine 2 ou par les alcoolates pour le dichlorure 3 (1,4,10) conduit aux isomères cis et trans des méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 4. L'acétylation est obtenue par l'anhydride acétique pour la chlorhydrine 2 ou par l'acétate d'argent pour le dichlorure 3 ; de la même façon, le mélange obtenu correspond aux isomères cis et trans du méthyl-3 chloro-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 5.

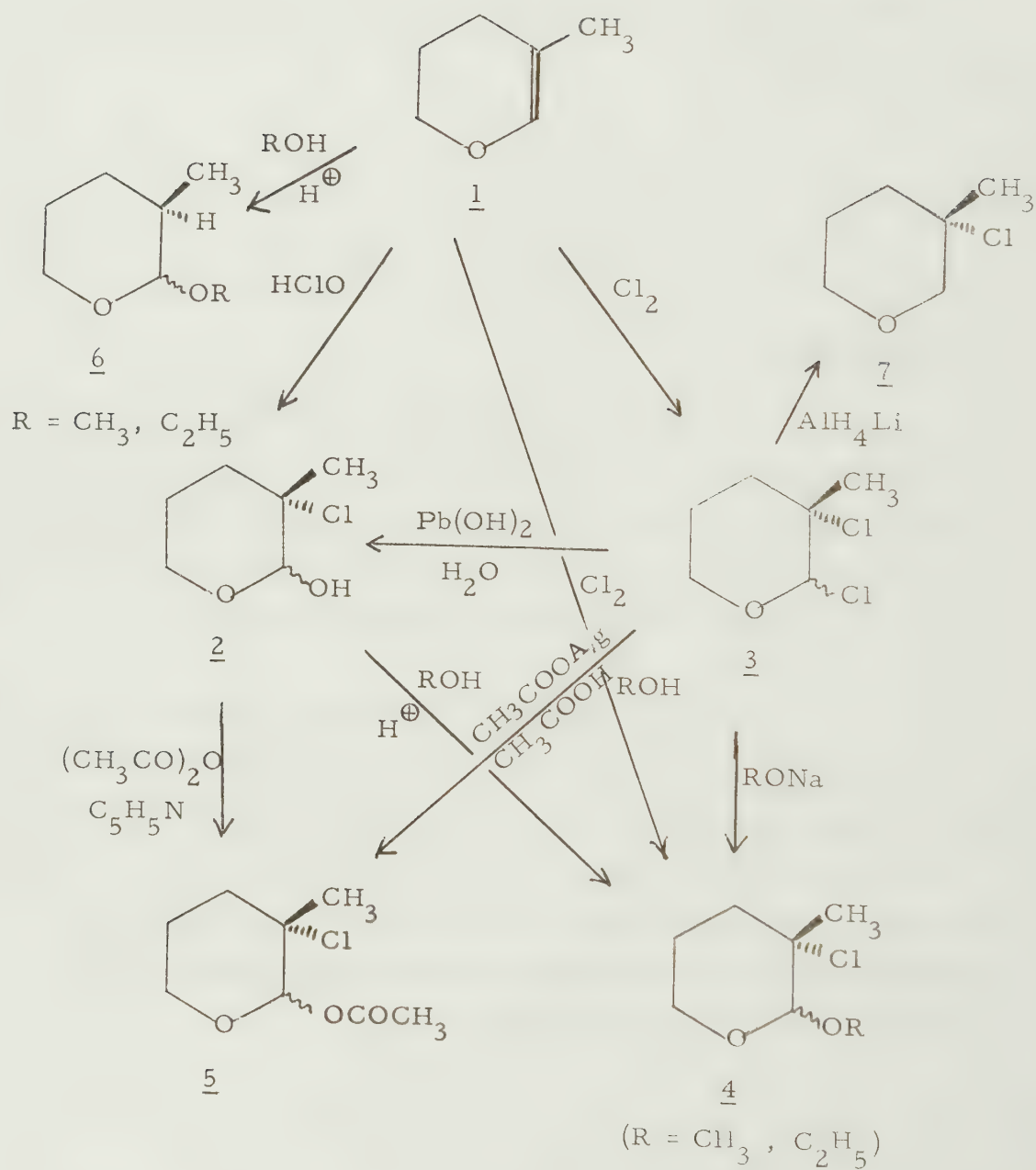
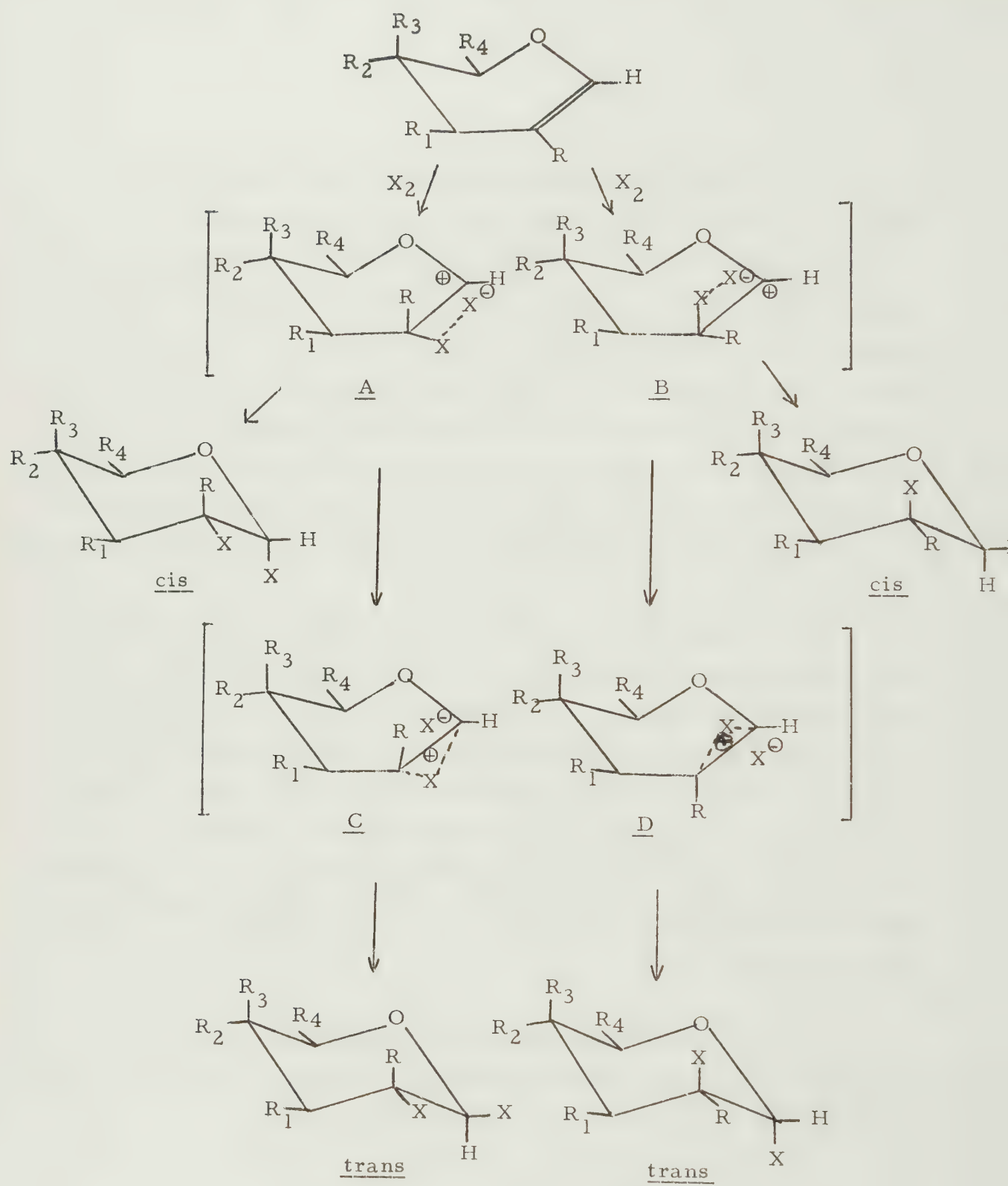


Schéma I

L'absence de stéréosélectivité de ces réactions est à remarquer par rapport aux précédents travaux de LEMIEUX (7) et IGARASHI (8, 9). Ces auteurs étudient l'halogénéation et l'halogénométhoxylation d'hétérocycles oxygénés insaturés : dihydropyranne, tri-O-acétyl-D-glucal et tri-O-acétyl-D-galactal (schéma II). La formation de paires d'ions du type A et B (l'ion chlorure et l'atome de chlore étant du même côté du plan moyen de la molécule) permet d'obtenir, dans des solvants non polaires, les produits de type cis pour l'halogénéation ; l'emploi de solvants plus polaires conduit aux isomères trans par l'intermédiaire d'ions libres C et D, l'ion chlorure étant du côté opposé à l'atome de chlore.

Dans notre cas, l'addition de chlore, dans le tétrachlorure de carbone, sur le méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 1 donne, comme pour le dihydropyranne (7), un mélange de dichlorures 3 cis (50 %) et trans (50 %). Par contre, l'halogéno alcoxylation de ce même dihydropyranne 1 conduit presque exclusivement au méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne 4 trans. Cette stéréosélectivité, analogue à celle observée par LEMIEUX (7) pour le dihydropyranne, est due à la formation préférentielle en milieu alcoolique des ions libres C et D, conduisant à l'isomère trans.

L'obtention de mélanges d'anomérisation justifie l'étude stéréochimique (configurations et conformations) des composés précédemment obtenus.



Dihydropyranne : $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$

Tri-O-acétyl D-glucal : $R = R_3 = H$; $R_1 = R_2 = OAc$; $R_4 = CH_2OAc$

Tri-O-acétyl D-galactal : $R = R_2 = H$; $R_1 = R_3 = OAc$; $R_4 = CH_2OAc$.

2 - ETUDE STEREOCHIMIQUE

2.1 - COMPOSES ALCOXYLES ET ACETYLES

La détermination des configurations et des conformations de ces composés a été réalisée pour chaque isomère, à partir d'estimations "a priori" de l'équilibre conformationnel et par une étude en Résonance Magnétique Nucléaire, en infrarouge et en dipolométrie.

2.1.1. Estimation "a priori" de l'équilibre conformationnel

Le calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel a été effectué à partir des valeurs ΔG des substituants méthyle, chlore, alcoxy et acétoxy, admises par ELIEL et coll. (11,12).

Dans le tétrahydropyranne, la répulsion entre un groupe méthyle en position 3 et les électrons π du pont oxygéné est plus faible que celle existant entre ce même substituant et un groupe méthylène dans le cyclohexane ; la valeur ΔG entre le conformère à substituant axial et celui à substituant équatorial est alors de -1,3 Kcal/mole (13,14,15).

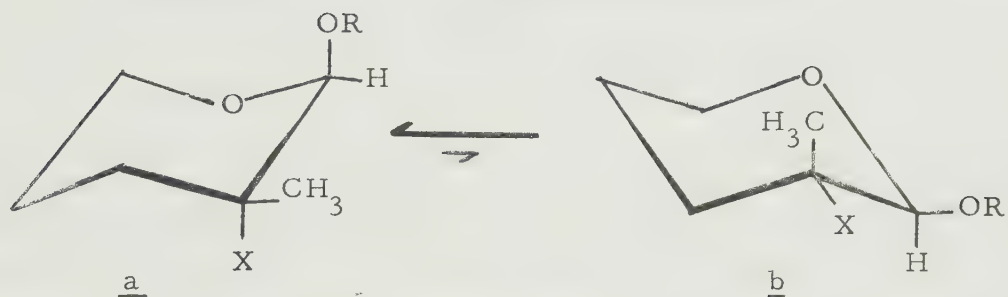
Pour le chloro-1 méthyl-1 cyclohexane et le méthyl-1 cyclohexanol-1, la valeur de la différence d'énergie entre les deux conformères expérimentalement trouvée (respectivement -1,1 Kcal/mole et -0,2 Kcal/mole) est inférieure à celle prévue par le calcul "a priori" (-1,3 Kcal/mole et -0,8 Kcal/mole) (16,17). Cette absence d'additivité des énergies libres conformationnelles dans les cyclohexanes gem-disubstitués nous amène à prendre, dans le cas des tétrahydropyrannes gem-disubstitués, les valeurs expérimentales précédemment citées.

L'effet anomère est estimé à 1,3 Kcal/mole (11d, 18, 19, 20) et les interactions gauches du type butane, axiale-équatoriale et équatoriale - équatoriale, à -0,4 Kcal/mole (11c, 23), les interactions gauches entre atomes d'hydrogène étant supposées négligeables.

Ces différents calculs permettent (voir Partie Pratique) d'estimer, pour chaque isomère, l'équilibre conformationnel avec une précision de l'ordre de 10 %. Le tableau I indique que (voir schéma III) :

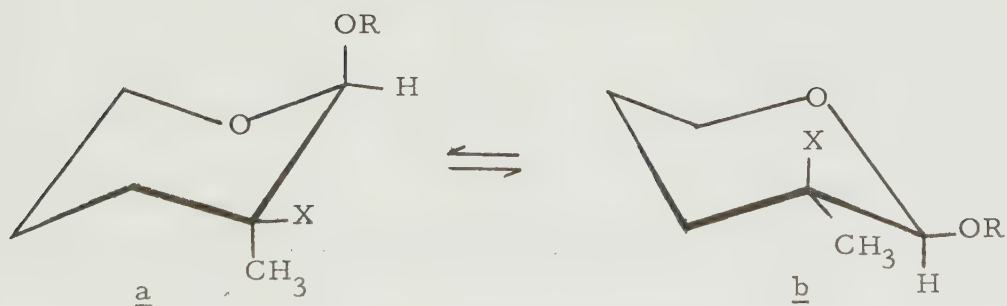
- l'isomère trans existe préférentiellement sous la forme a (groupe méthyle et proton anomère en position équatoriale)

- l'isomère cis est un équilibre entre les deux conformères a et b.



Isomère trans

- | | |
|----------|-----------------------------|
| <u>2</u> | $R = H ; X = Cl$ |
| <u>4</u> | $R = CH_3, C_2H_5 ; X = Cl$ |
| <u>5</u> | $R = COCH_3 ; X = Cl$ |
| <u>6</u> | $R = CH_3, C_2H_5 ; X = H$ |



Isomère cis

- | | |
|----------|-----------------------------|
| <u>2</u> | $R = H ; X = Cl$ |
| <u>4</u> | $R = CH_3, C_2H_5 ; X = Cl$ |
| <u>5</u> | $R = COCH_3 ; X = Cl$ |
| <u>6</u> | $R = CH_3, C_2H_5 ; X = H$ |

Tableau I

Taux des conformères des méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2
tétrahydropyranes 2 et de leurs dérivés.

Composé	Isomère	ΔG° Kcal/mole	% <u>a</u>	% <u>b</u>
<u>2</u>	<u>trans</u>	2,0	96	4
	<u>cis</u>	0,2	58	42
<u>4</u> R = CH ₃	<u>trans</u>	2,0	96	4
	<u>cis</u>	0,2	58	42
<u>4</u> R = C ₂ H ₅	<u>trans</u>	1,7	95	5
	<u>cis</u>	- 0,1	46	54
<u>5</u>	<u>trans</u>	2,0	96	4
	<u>cis</u>	0,2	58	42
<u>6</u> R = CH ₃	<u>trans</u>	2,0	96	4
	<u>cis</u>	- 0,2	42	58
<u>6</u> R = C ₂ H ₅	<u>trans</u>	1,7	95	5
	<u>cis</u>	- 0,5	30	70

2.1.2. Etude par Résonance Magnétique Nucléaire

Dans les sucres halogénés (13, 18-22) et les deoxy-sucres (8, 24-27), l'étude en RMN du déplacement chimique du proton anomère et en particulier la valeur de la constante de couplage $J_{H_2-H_3}$ conduit à l'attribution d'une configuration bien définie. Cette détermination est impossible dans le cas des méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 et acétoxy-2 tétrahydropyranes, la constante $J_{H_2-H_3}$ étant supprimée. Cependant, l'étude en RMN du déplacement chimique du proton anomère et des groupes alcoxy et acétoxy, des déplacements induits par le benzène, et des largeurs de bande des signaux H_4 , H_5 et H_6 permet, en se basant sur le calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel, l'attribution d'une configuration à chaque composé.

a) Déplacement chimique du proton anomère

Dans le cas des sucres, LEMIEUX et coll. (28) ont montré que le proton anomère axial résonne à champ plus fort que son homologue équatorial. Dans un équilibre conformationnel, le déplacement chimique du proton H_2 est donné par la formule :

$$\delta = x \delta_{ax} + (1 - x) \delta_{eq}$$

x : pourcentage de conformère à proton anomère axial

δ_{ax} et δ_{eq} : valeurs des déplacements chimiques observés pour le dérivé à conformation bloquée.

L'examen des déplacements chimiques de H_2 permet de déterminer immédiatement la situation axiale ou équatoriale de ce proton. Compte tenu de la position conformationnelle préférentielle de l'isomère trans ($\delta \approx \delta_{H_2 eq}$ d'après le calcul "a priori"), le signal du proton anomère à champ faible lui sera donc attribué.

Cette attribution des configurations est confirmée pour les composés non halogénés 6 (X = H) par les valeurs des constantes de couplage ($J_{H_1-H_2} \text{ trans} = 2,1 \text{ Hz}$; $J_{H_1-H_2} \text{ cis} = 5,8 \text{ Hz}$) . Pour l'isomère cis , l'application de la relation :

$$J = x J_{aa} + (1 - x) J_{ee} \quad (11b)$$

x : pourcentage de conformère à proton anomère axial

$$J_{aa} = 8,3 \text{ Hz} (18, 29)$$

$$J_{ee} = 3,1 \text{ Hz} (19, 29)$$

conduit à 52 % de conformère b , en accord avec le calcul "a priori" précédent (58 % pour R = CH₃ et 70 % pour R = C₂H₅).

Les déplacements chimiques du proton anomère et les constantes de couplage sont réunis dans le tableau II.

Tableau II

Déplacements chimiques du proton anomère des méthyl-3 chloro-3
hydroxy-2 tétrahydropyrannes 2 et de leurs dérivés.

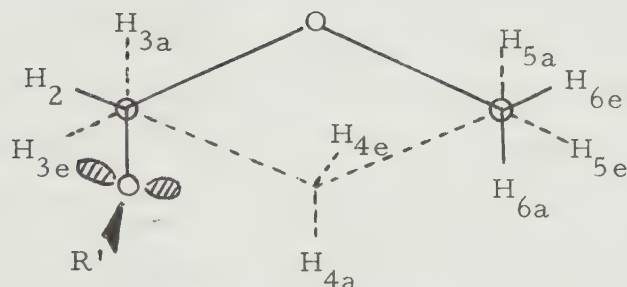
Composé	Isomère	$\delta_{H_2}(CDCl_3)$ ppm	$\delta_{H_2}(C_6D_6)$ ppm	$\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3}$ ppm	$J_{H_2-H_3}$ Hz
<u>2</u>	<u>trans</u>	4,92	4,97	- 0,05	-
	<u>cis</u>	4,48	4,33	0,15	-
<u>4</u> R = CH ₃	<u>trans</u>	4,37	4,36	0,01	-
	<u>cis</u>	4,15	4,03	0,12	-
<u>4</u> R = C ₂ H ₅	<u>trans</u>	4,48	4,48	0,00	-
	<u>cis</u>	4,23	4,17	0,06	-
<u>5</u>	<u>trans</u>	5,84	5,91	- 0,07	-
	<u>cis</u>	5,63	5,72	- 0,09	-
<u>6</u> R = CH ₃	<u>trans</u>	4,44	4,43	0,01	2,1
	<u>cis</u>	3,97	3,90	0,07	5,8
<u>6</u> R = C ₂ H ₅	<u>trans</u>	4,51	4,51	0,00	2,2
	<u>cis</u>	4,03	3,99	0,04	5,8

b) Largeur de bande des protons H_3 , H_4 , H_5 et H_6

Dans le cyclohexane (30), le remplacement d'un hydrogène axial par un groupe alkyle provoque un déblindage du proton axial en position 3 de 0,2 ppm environ. Par contre, l'influence du même groupe alkyle axial sur un hydrogène équatorial en 3 est négligeable. Le remplacement d'un hydrogène équatorial par un groupe alkyle équatorial affecte peu le déplacement chimique de l'hydrogène équatorial ou axial en 3. Les groupes hydroxy, alkyle et acétoxy produisent le même effet (31).

Récemment, ZEFIROV et SCHECHTMAN (32), puis DE HOOG (33) ont montré qu'un groupe alkyle axial en position 2 dans un tétrahydropyranne déblinde le signal du proton axial en position 6; dans le cas du chloro-2 tétrahydropyranne, le proton équatorial H_6 résonne à champ plus fort que le proton axial. Ces "incréments de déplacement chimique" ont été déterminés pour chaque type de proton anomère opposé axial ($i_{a \rightarrow a} = 0,40$ ppm) ou équatorial ($i_{a \rightarrow e} = -0,45$ ppm), dans le cas d'un substituant alcoxy axial; de même, pour un groupe alcoxy équatorial, les déplacements des protons opposés sont donnés par les incréments $i_{e \rightarrow a} = 0,20$ ppm et $i_{e \rightarrow e} = 0,15$ ppm (34). Des variations analogues ont été observées pour les protons axiaux H_4 du cycle dihydropyrannique (35) et chromannique (36) substitués en 2 par un groupe alcoxy ou acétoxy.

Pour les composés à groupe alcoxy axial, cette influence se traduit par une diminution de la largeur de bande des protons H_6 d'une part, H_3 , H_4 et H_5 d'autre part. Il semble que l'anisotropie diamagnétique de la liaison $C_2 - O$ soit responsable de ces modifications de glissement chimique.

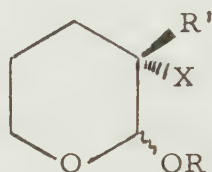


L'estimation "a priori" indique que l'isomère trans existe sous la forme préférentielle a à groupe alcoxy axial (schéma 3). Ce composé trans présente donc en RMN, pour les protons H_4 , H_5 et H_6 une largeur de bande plus faible que celle de l'isomère cis, permettant ainsi l'attribution de sa configuration. Cette hypothèse est vérifiée dans le cas de composés de configuration bien déterminée (37).

Ces différentes largeurs de bande, auxquelles sont jointes celles des chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 8 cis et trans sont réunies dans le tableau III.

Tableau III

Largeurs de bande des dérivés du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2
tétrahydropyranne 2

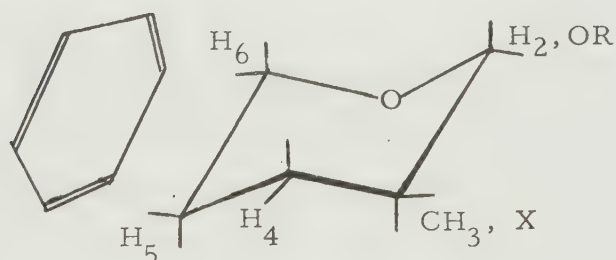


Composé	R	R'	X	Isomère	Largeur de bande		Réf.
					$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$ Hz	H_6 Hz	
<u>4</u>	CH ₃	CH ₃	Cl	<u>trans</u>	37	22	-
				<u>cis</u>	53	55	-
<u>4</u>	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	<u>trans</u>	37	41	-
				<u>cis</u>	47	62	-
<u>5</u>	COCH ₃	CH ₃	Cl	<u>trans</u>	45	23	-
				<u>cis</u>	60	48	-
<u>6</u>	CH ₃	CH ₃	H	<u>trans</u>	34	26	-
				<u>cis</u>	56	57	-
<u>6</u>	C ₂ H ₅	CH ₃	H	<u>trans</u>	35	55	-
				<u>cis</u>	58	61	-
<u>8</u>	CH ₃	H	Cl	<u>trans</u>	54	65(a)	(37)
				<u>cis</u>	36	34 (a)	(37)
<u>8</u>	C ₂ H ₅	H	Cl	<u>trans</u>	88	55 (a)	(37)
				<u>cis</u>	51	50 (a)	(37)
<u>8</u>	COCH ₃	H	Cl	<u>trans</u>	48	30 (a)	(37)
				<u>cis</u>	-	-	(37)

(a) massif centron 4.1

c) Déplacements chimiques induits par le benzène

Dans une étude sur les déplacements chimiques induits par le benzène de différentes molécules possédant au moins un centre polaire, LEDAAL (38) a montré que la molécule de benzène se place de telle façon que l'axe du dipôle de la molécule de soluté soit confondu avec l'axe de symétrie sénaire du noyau benzénique, l'extrémité positive du dipôle étant la plus proche de la molécule de benzène. Le modèle d'un tel complexe dans le cas des méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes, modèle justifié par les travaux de WILLIAMS et coll. (39), serait le suivant :



En effet, dans le cas où $R = CH_3$, on trouve :

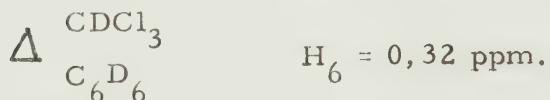
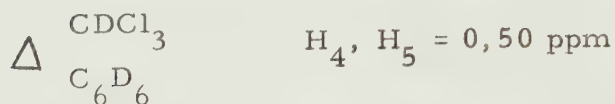
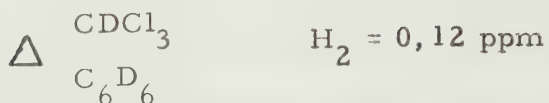
- pour l'isomère trans :

$$\Delta \begin{matrix} CDCl_3 \\ C_6D_6 \end{matrix} \quad H_2 = 0,01 \text{ ppm}$$

$$\Delta \begin{matrix} CDCl_3 \\ C_6D_6 \end{matrix} \quad H_4, H_5 = 0,13 \text{ ppm}$$

$$\Delta \begin{matrix} CDCl_3 \\ C_6D_6 \end{matrix} \quad H_6 = 0,20 \text{ ppm}$$

- pour l'isomère cis :



Ces résultats sont en accord avec le modèle proposé : les groupes proches de la molécule de solvant sont les plus influencés par l'anisotropie diamagnétique du benzène ; les substituants méthyle et alcoxy , ainsi que le proton anomère, ~~axiaux~~ ont un déplacement induit important.

En conséquence, dans le cas de l'isomère trans , existant sous la conformation privilégiée a , le groupe méthyle et le proton anomère ont un déplacement induit faible et inversement pour l'isomère cis .

Les valeurs des déplacements induits, contenues dans le tableau II pour le proton anomère et dans le tableau IV pour les groupes méthyle et alcoxy, montrent qu'un proton anomère et un groupe méthyle équatoriaux ont un déplacement induit très faible variant de 0 à 0,08 ppm ; s'ils sont axiaux, cette valeur de déplacement passe de 0,06 à 0,27 ppm.

Tableau IV

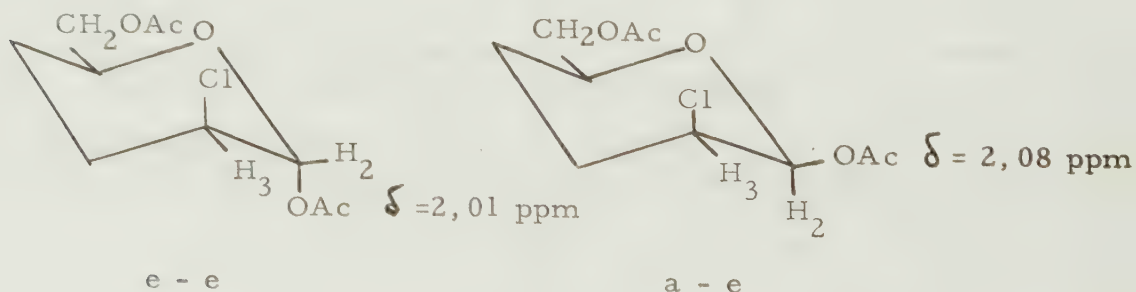
Déplacements chimiques (groupes méthyle, alcoxy et acétoxy) des méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranes 2 et de leurs dérivés.

Composé	Isomère	δ CH ₃ ppm			δ R ppm		
		CDCl ₃	C ₆ D ₆	Δ $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{C}_6\text{D}_6}$	CDCl ₃	C ₆ D ₆	Δ $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{C}_6\text{D}_6}$
<u>2</u>	<u>trans</u>	1,56	1,56	0,00	-	-	-
	<u>cis</u>	1,56	1,43	0,13	-	-	-
<u>4</u> R=CH ₃	<u>trans</u>	1,49	1,47	0,02	3,36	3,14	0,22
	<u>cis</u>	1,60	1,50	0,10	3,47	3,22	0,25
<u>4</u> R=C ₂ H ₅	<u>trans</u>	1,51	1,48	0,03	1,20	1,05	0,15
	<u>cis</u>	1,58	1,52	0,06	1,25	1,12	0,13
<u>5</u>	<u>trans</u>	1,50	1,42	0,08	2,10	1,83	0,27
	<u>cis</u>	1,61	1,47	0,14	2,14	1,87	0,27
<u>6</u> R=CH ₃	<u>trans</u>	0,88	0,88	0,00	3,31	3,20	0,11
	<u>cis</u>	0,95	0,91	0,04	3,40	3,32	0,08
<u>6</u> R=C ₂ H ₅	<u>trans</u>	0,88	0,88	0,00	1,20	1,10	0,10
	<u>cis</u>	0,95	0,93	0,02	1,20	1,13	0,07

d) Déplacement chimique des groupes alcoxy et acétoxy

Le signal du groupe méthoxy du méthyl-3 chloro-3 méthoxy-2 tétrahydropyranne 4 ($R = CH_3$) trans résonne à champ plus fort ($\delta = 3,36$ ppm) que celui de l'isomère cis ($\delta = 3,47$ ppm), en accord avec les travaux de LEMIEUX et coll. (7) ; ces auteurs notent une différence de déplacement chimique de 0,20 ppm entre les groupes méthoxy axiaux et équatoriaux.

Le signal du groupe acétoxy du chloro-3 méthyl-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 5 trans résonne à champ plus fort ($\delta = 2,10$ ppm) que celui de l'isomère cis ($\delta = 2,14$ ppm), en opposition avec les résultats de LEMIEUX et coll. (40), BARKER et coll. (41), LICHTENTHALTER et coll. (42) et TORI et KOMENO (43). Ces auteurs notent qu'un groupe acétoxy axial et équatorial résonnent respectivement vers 2,10 - 2,05 ppm et 2,05 - 1,98 ppm. AGUILERA (6) a observé cette inversion de déplacement chimique du groupe acétoxy dans le cas de l'acétoxy méthyl-6 chloro-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne e - e et a - e, inversion sans doute due à la position axiale du chlore :



Le signal du groupe méthyle de l'isomère trans résonne à champ plus fort que celui de l'isomère cis. Cette différence est due au caractère axial beaucoup plus marqué du groupe méthyle de l'isomère trans, qui existe dans la conformation privilégiée a (schéma 3).

2.1.3. Etude infrarouge

L'étude infrarouge des méthyl-3 chloro-3 alcoxy et acétoxy -2 tétrahydropyrannes est basée sur la vibration de valence axiale ou équatoriale C - Cl . Des travaux récents donnent les valeurs de ces fréquences de vibration pour divers chlorocyclohexanols (44) et halogénotétrahydropyrannes (45, 46) .

Les valeurs de ces vibrations de valence, celles des chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 8 cis et trans et du chloro-3 tétrahydropyranne 9 sont contenues dans le tableau V.

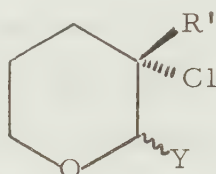
Les méthyl-3 chloro-3 alcoxy et acétoxy-2 tétrahydropyrannes cis présentent deux bandes de vibration de valence C - Cl d'égale intensité ($\nu_{\text{C-Cl ax}} = 610 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-Cl eq}} = 718 \text{ cm}^{-1}$) confirmant ainsi l'équilibre conformationnel . L'isomère trans présente par contre une bande de vibration de valence C - Cl axiale très intense vers 630 cm^{-1} , montrant l'existence privilégiée du conformère a à groupe alcoxy axial .

Dans le cas des dérivés non substitués 8 , la très forte bande de vibration de valence C - Cl équatoriale à 767 cm^{-1} pour l'isomère cis et les deux bandes de vibration de valence C - Cl d'égale intensité ($\nu_{\text{C-Cl ax}} \simeq 620 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-Cl eq}} = 777 \text{ cm}^{-1}$) pour le composé trans confirment la prédominance du conformère a pour l'isomère cis et l'existence d'un équilibre conformationnel pour l'isomère trans (37).

On note, en accord avec BODOT et coll. (44) pour divers chlorocyclohexanols, que la fréquence correspondant à la liaison C - Cl équatoriale est peu affectée par une variation de la structure de la molécule , alors que la fréquence $\nu_{\text{C-Cl}}$ axiale dépend de la position du groupe alcoxy voisin.

Tableau V

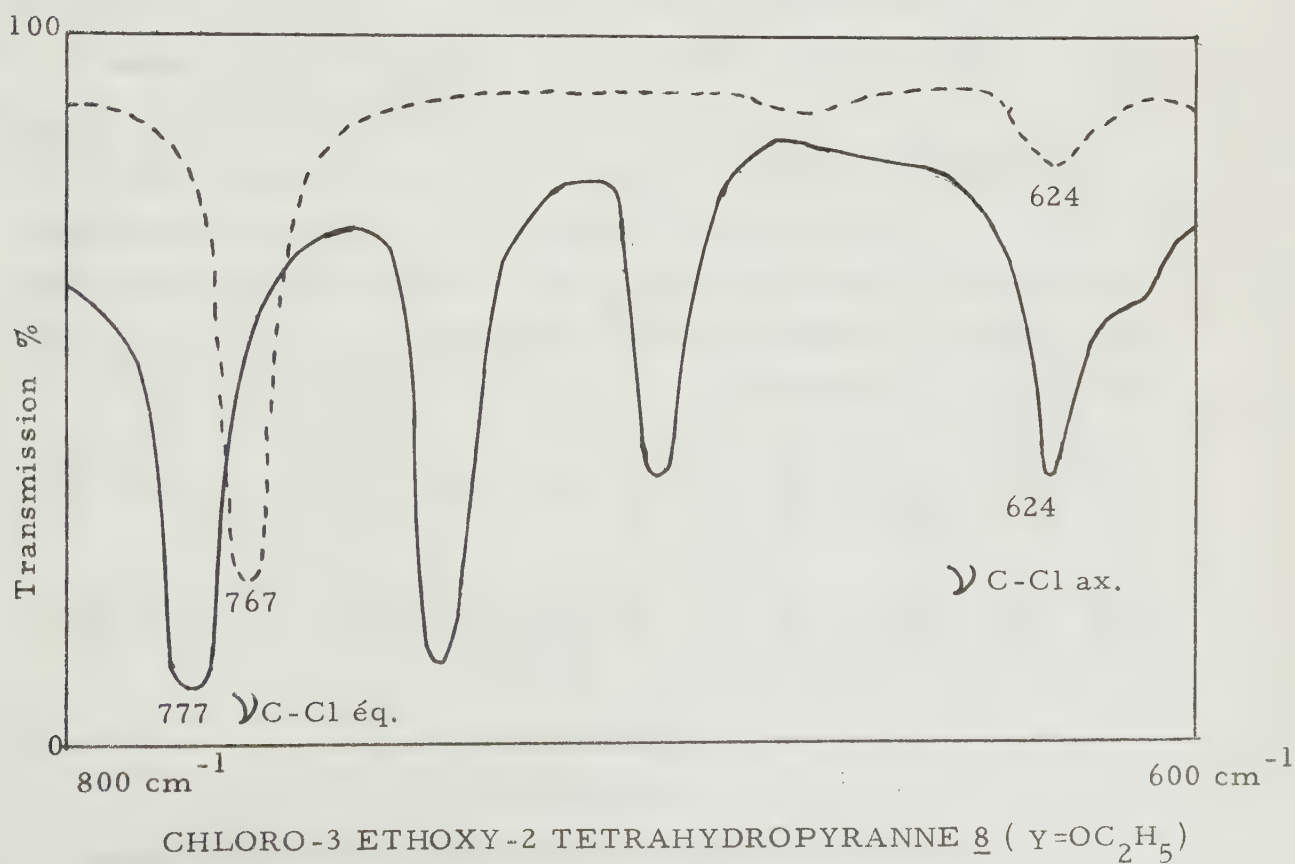
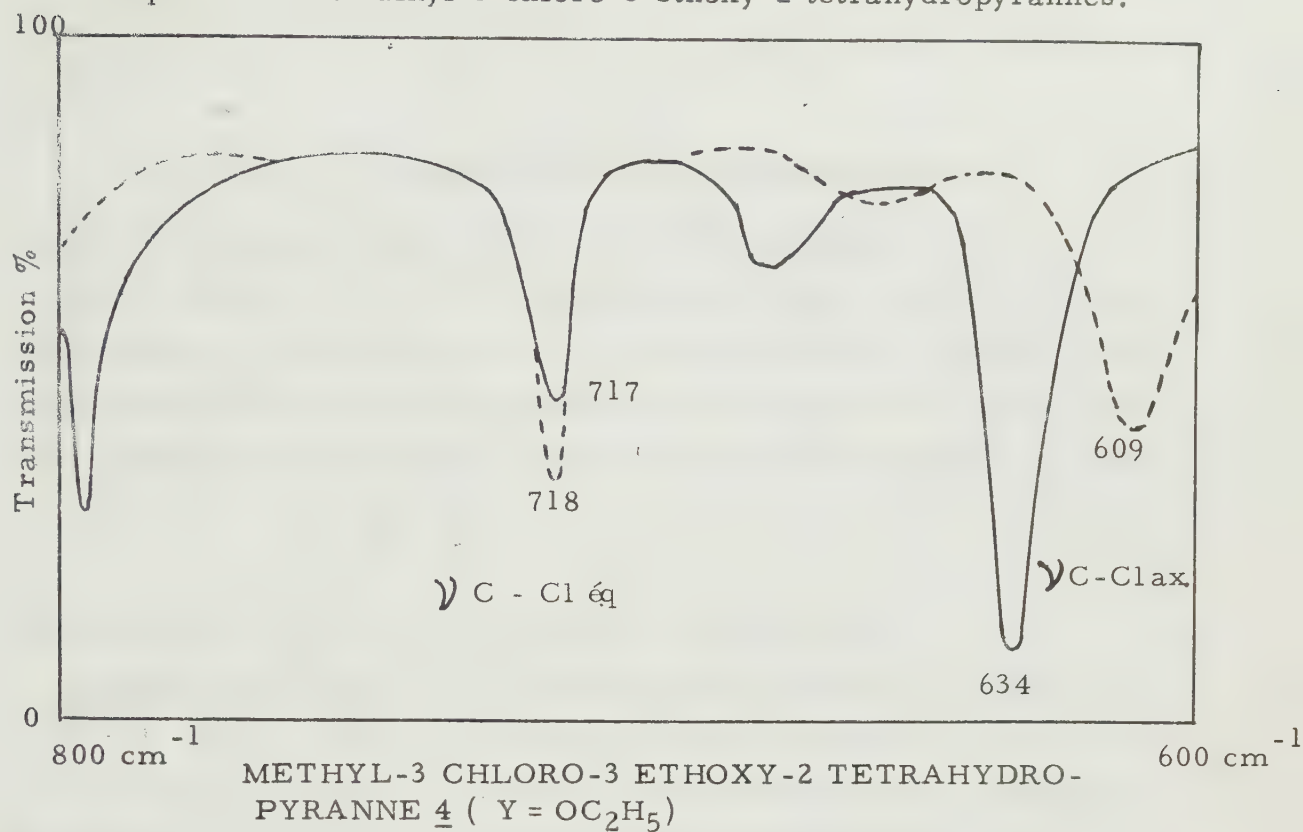
Vibrations de valence C - Cl des méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyrannes et de leurs dérivés.



Composé	R'	Y	Isomère	$\nu_{\text{C-Cl ax cm}^{-1}}$	$\nu_{\text{C-Cl eq cm}^{-1}}$	Réf.
<u>2</u> ^x	CH ₃	OH	<u>trans</u>	611 (F)	712 (f)	-
<u>4</u>	CH ₃	OCH ₃	<u>trans</u>	632 (F)	719 (f)	-
			<u>cis</u>	614 (m)	720 (m)	-
<u>4</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	<u>trans</u>	634 (F)	717 (f)	-
			<u>cis</u>	609 (m)	718 (m)	-
<u>5</u>	CH ₃	OCOCH ₃	<u>trans</u>	619 (F)	718 (f)	-
			<u>cis</u>	595 (m)	718 (m)	-
<u>7</u>	CH ₃	H		565 (F)	695 (f)	-
<u>8</u> ^x	H	OH	<u>trans</u>	612 (m)	761 (m)	(37)
<u>8</u>	H	OCH ₃	<u>trans</u>	605 (m)	779 (m)	(37)
			<u>cis</u>	630 (f)	766 (F)	(37)
<u>8</u>	H	OC ₂ H ₅	<u>trans</u>	624 (m)	777 (m)	(37)
			<u>cis</u>	624 (f)	767 (F)	(37)
<u>8</u>	H	OCOCH ₃	<u>trans</u>	603 (m)	777 (m)	(37)
			<u>cis</u>	625 (f)	769 (F)	(37)
<u>9</u>	H	H		595	760	(45)

^x Spectre effectué en dispersion dans KBr.

Spectre IR des alkyl-3 chloro-3 éthoxy-2 tétrahydropyrannes.



— isomère trans
 - - - isomère cis

2.1.4. Etude des moments dipolaires

BUYS et coll. (47, 48) ont réalisé une approche dipolométrique de l'effet anomère des alcoxy-2 et alcoxy-2 méthyl-4 tétrahydropyrannes. BAHUREL et coll. (34, 49) puis LEMIEUX et coll. (50), en calculant les moments dipolaires théoriques des différentes conformations d'alcoxy-2 tétrahydropyrannes, ont déterminé l'équilibre conformationnel de ces composés.

Les moments dipolaires des différentes conformations des alcoxy-2 tétrahydropyrannes peuvent être calculés par addition vectorielle des moments de liaison partiels $\overrightarrow{H-C}$, $\overrightarrow{C-O}$, $\overrightarrow{R-O}$, qui ont pour valeurs respectives, 0,4 D, 0,74 D et 1,14 D (51, 52). La valeur expérimentale du tétrahydropyranne, égale à 1,57 D (51) est prise pour base du calcul. D'autre part, on admet que les angles C-C-C et C-O-C du cycle et du substituant alcoxy en position 2 sont de $\Theta = 110^\circ$ et que le moment du groupe $\overrightarrow{CH_3-C}$ est égal au moment de $\overrightarrow{H-C}$.

Les moments résultant de la substitution d'un groupe alcoxy axial M_A ou équatorial M_E en 2 sur le tétrahydropyranne peuvent alors être calculés en fonction de l'angle de rotation α du groupe alcoxy autour de la liaison $C_2 - O_2$ par les relations [1] et [2] :

$$[1] \quad M_A^2 = M_1^2 + M_2^2 + 2 M_1 M_2 \left(\sin^2 \frac{\Theta}{2} \cos \alpha - \cos^2 \frac{\Theta}{2} \right)$$

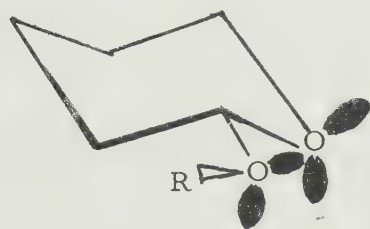
$$[2] \quad M_E^2 = M_1^2 + M_2^2 + 2 M_1 M_2 \left(\sin^2 \frac{\Theta}{2} \cos \alpha + \cos^2 \frac{\Theta}{2} \right)$$

M_1 : moment du tétrahydropyranne

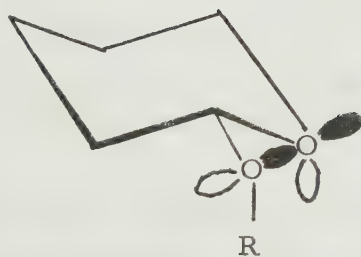
M_2 : moment du groupement alcoxy ($M_2 = 1,30$ D)

α : angle de rotation du groupe alcoxy autour de la liaison $C_2 - O_2$.

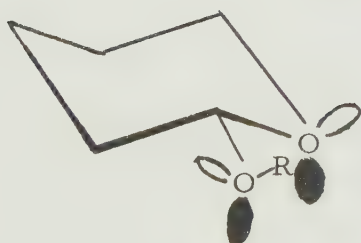
Alcoxy-2 équatorial



E_1

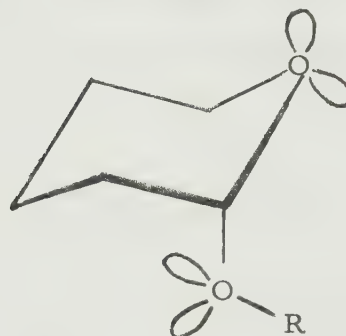


E_2

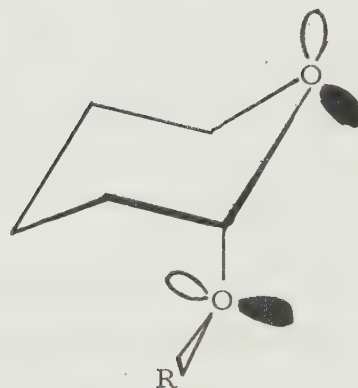


E_3

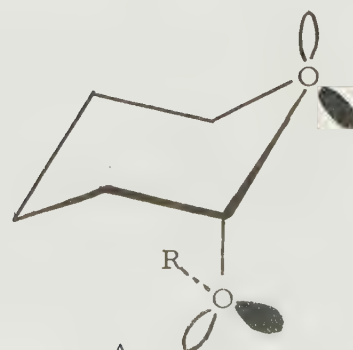
Alcoxy-2 axial



A_4



A_5



A_6

Schéma IV

Conformères des alcoxy-2 tétrahydropyranes.

Lorsque $\alpha = 0$, les projections de M_1 et M_2 sur le plan $C_2 - O - C_6$ sont parallèles et de même sens. Les différentes valeurs de α correspondant aux rotamères E_1 , E_2 , E_3 , A_4 , A_5 , A_6 sont indiquées dans le tableau VI.

Tableau VI

Moments dipolaires théoriques des alcoxy-2 tétrahydropyranes

Alcoxy-2	Equatorial			Axial		
α degrés	0	120	240	180	60	300
Rotamère	E_1	E_2	E_3	A_4	A_5	A_6
M D	2,88	2,05	2,05	0,26	2,05	2,05

Dans l'hypothèse de la libre rotation du groupe alcoxy autour de la liaison $C_2 - O_2$, le moment moyen résultant est calculé par les relations [3] et [4].

$$[3] \bar{M}_A^2 = M_1^2 + M_2^2 - 2 M_1 M_2 \cos^2 \frac{\Theta}{2}$$

$$[4] \bar{M}_E^2 = M_1^2 + M_2^2 + 2 M_1 M_2 \cos^2 \frac{\Theta}{2}$$

Soit :

$$\bar{M}_A = 1,68 \text{ D}$$

$$\bar{M}_E = 2,34 \text{ D}$$

Les moments expérimentaux des alcoxy-2 tétrahydropyrannes sont reliés aux moments et aux populations des différents rotamères par les relations [5] , [6] et [7].

$$[5] \quad M_{\text{exp.}}^2 = x M_A^2 + (1 - x) M_E^2$$

avec :

$$[6] \quad M_E^2 = N_1 M_1^2 + N_2 M_2^2 + N_3 M_3^2$$

$$[7] \quad M_A^2 = N_4 M_4^2 + N_5 M_5^2 + N_6 M_6^2$$

$$\text{et } N_1 + N_2 + N_3 = 1$$

$$N_4 + N_5 + N_6 = 1$$

où N_1 , N_2 , N_3 , N_4 , N_5 et N_6 sont les fractions molaires des différents rotamères et x la fraction molaire de conformère à groupe alcoxy axial.

a) Méthyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 6 (R = CH₃ , C₂H₅)

Les valeurs expérimentales observées (tableau VII) , inférieures aux valeurs de $\bar{M}_E$ et $\bar{M}_A$, permettent de rejeter l'hypothèse de la libre rotation du groupe alcoxy autour de la liaison C₂-O₂.

Tableau VII

Moments dipolaires des méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes 4
et des méthyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes 6.

Composé	Isomère	M_{exp} D	x % axial (dipolmétrie)		x % (RMN)	x % calcul "a priori"
			$N_4=1,00$ $N_2+N_3=1,00$	$N_4=0,90$ $N_5=0,10$ $N_2+N_3=1,00$		
<u>6</u> R=CH ₃	<u>cis</u>	1,59	40	45	48	42
	<u>trans</u>	0,77	87	97	-	96
<u>6</u> R=C ₂ H ₅	<u>cis</u>	1,57	41	47	48	30
	<u>trans</u>	0,80	86	96	-	95
<u>4</u> R=CH ₃	<u>cis</u>	2,77	67	66	-	58
	<u>trans</u>	2,34	87	93	-	96
<u>4</u> R=C ₂ H ₅	<u>cis</u>	2,68	71	70	-	46
	<u>trans</u>	2,41	75	80	-	95

Du fait de la répulsion dipôle-dipôle d'une part, des interactions H - H à travers deux ou trois liaisons dues aux groupes alcoxy et méthyle d'autre part, les rotamères E₃ et A₄ seront les plus favorisés. Il est alors possible, en négligeant dans un premier temps la contribution des rotamères E₁, A₅ et A₆, d'apprécier l'équilibre conformationnel de chaque composé par la relation [5].

Le même calcul peut être fait en tenant compte de la faible contribution des rotamères les moins favorisés E₁, A₅ et A₆, contribution qui peut être estimée d'une façon approchée :

$$N_1 = 0,00$$

$$N_4 = 0,90$$

$$N_2 + N_3 = 1,00$$

$$N_5 = 0,10 \quad N_6 = 0,00$$

Ceci nécessite également la détermination des nouvelles valeurs pondérées de M_A et M_E données par les relations [6] et [7].

Les valeurs de l'équilibre conformationnel trouvées par ces deux modes de calcul sont groupées dans le tableau VII.

b) Méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 4 ($R=CH_3, C_2H_5$)

Un calcul analogue au précédent permet d'établir les moments dipolaires théoriques des différents rotamères, en prenant pour la liaison C - Cl un moment dipolaire partiel de 1,7 D (Tableau VIII).

Tableau VIII

Moments dipolaires théoriques des chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes.

Isomère	alcoxy	chlore	M des rotamères D					
			E_1	E_2	E_3	A_4	A_5	A_6
<u>4 cis</u>	axial	équatorial	-	-	-	1,95	1,26	2,82
	équatorial	axial	4,40	3,04	3,92	-	-	-
<u>4 trans</u>	axial	axial	-	-	-	2,27	3,00	3,00
	équatorial	équatorial	2,40	2,82	2,82	-	-	-

En négligeant comme précédemment la contribution des rotamères les moins privilégiés E_1 , E_2 , A_5 et A_6 , il est possible d'estimer l'équilibre conformationnel pour les dérivés cis et trans en prenant pour le dérivés cis : $M_A = 1,95$ D et $M_E = 3,92$ D et pour le dérivé trans : $M_A = 2,27$ D et $M_E = 2,82$ D (tableau VIII).

Les résultats obtenus par dipolmétrie sont en bon accord avec ceux déterminés par le calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel, par RMN et par IR.

2.2 - METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE 2

Le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne existe à l'état cristallisé sous la seule forme trans (6) ; mis en solution, il s'anomé-rise et conduit à un mélange d'isomères cis et trans dont le pourcentage relatif varie avec la polarité du solvant. La configuration de chaque isomère est déterminée par le déplacement chimique du proton anomère et la constante de couplage $J_{H_2-H_3}$.

Comme pour les dérivés alcoxylés et acétylés du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 2, l'attribution d'une configura-tion bien déterminée pour cette chlorhydrine 2 est rendue difficile par la suppression de la constante de couplage $J_{H_2-H_3}$. Le déplacement chimique du proton anomère, les déplacements induits par le benzène de ce proton H_2 et du groupe méthyle, associés au calcul "a priori", permettent cependant de déterminer la configuration et la conformation de chacun des isomères 2 cis ($\delta_{H_2} = 4,48$ ppm, $\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3} H_2 = +0,15$ ppm, $\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3} CH_3 = +0,13$ ppm) et 2 trans ($\delta_{H_2} = 4,92$ ppm ; $\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3} H_2 = -0,05$ ppm ; $\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3} CH_3 = 0,00$ ppm).

Cette configuration peut également être établie à partir des dérivés alcoxylés 4 ou acétylés 5 : l'éthérification ou l'acétylation ne modifie pas les déplacements relatifs du proton anomère des isomères cis et trans. Les signaux correspondant à ce proton subissent seulement un glissement vers les champs forts pour les dérivés alcoxylés ($\Delta \delta_{H_2} \text{ trans} = -0,55$ ppm ; $\Delta \delta_{H_2} \text{ cis} = -0,35$ ppm) et vers les champs faibles pour les dérivés acétylés ($\Delta \delta_{H_2} \text{ trans} = 0,92$ ppm ; $\Delta \delta_{H_2} \text{ cis} = 1,15$ ppm).

L'étude de l'anomérisation de la chlorhydrine 2 montre, à l'état solide, l'existence du seul isomère trans. En effet, dans le DMSO d_6 , le proton anomère de la chlorhydrine 2 apparaît sous forme d'un doublet unique à 4,70 ppm ($J_{H_2-OH} = 4,6$ Hz) correspondant à l'isomère trans; le proton hydroxylique présente aussi un doublet à 6,63 ppm ($J_{OH-H_2} = 4,6$ Hz). La valeur de cette constante de couplage J_{OH-H_2} correspond selon CASU et coll. (53) à un hydroxyle axial et un proton équatorial : dans le cas des sucres, $J_{OH_{ax}-H_2_{eq}} = 4,0 - 4,5$ Hz et $J_{OH_{eq}-H_2_{ax}} = 6,0 - 7,0$ Hz. Ce doublet se transforme en singulet par addition d'une trace d'acide et un deuxième singulet apparaît à 4,47 ppm, correspondant au signal du proton anomère de l'isomère cis.

La structure trans de la chlorhydrine cristallisée 2 est confirmée par l'infrarouge qui indique deux bandes de vibration de valence C - Cl axiale très intense à 611 cm^{-1} et équatoriale faible à 712 cm^{-1} .

L'équilibre d'anomérisation dépend du solvant ; les solvants à forte constante diélectrique déplacent l'équilibre vers la forme trans la plus stable (tableau IX). Cependant, ce phénomène est moins marqué que dans le cas de la chlorhydrine non substituée.

Tableau IX

Variations des déplacements chimiques du proton anomère et du
groupe méthyle de la chlorhydrine 2.

Solvant	δ H ₂ ppm		δ CH ₃ ppm		% <u>trans</u>	% <u>cis</u>
	<u>trans</u>	<u>cis</u>	<u>trans</u>	<u>cis</u>		
DMSO d ₆	4,70	-	1,47	-	100	0
DMSO d ₆ + H ⁺	4,70	4,47	1,47	1,48	67	33
CCl ₄	4,87	4,43	1,53	1,56	64	36
CDCl ₃ 25°C	4,92	4,48	1,56	1,56	54	46
CDCl ₃ -20°C	4,92	4,48	1,56	1,56	30	70
C ₅ H ₅ N	5,30	4,87	1,79	1,73	67	33
C ₆ D ₆	4,97	4,33	1,56	1,43	59	41

En conclusion, la configuration de chaque couple d'isomères cis - trans a pu être établie par les méthodes spectrales (RMN et IR) et par dipolométrie, associées à un calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel de chaque isomère.

Cet équilibre conformationnel a également été précisé :

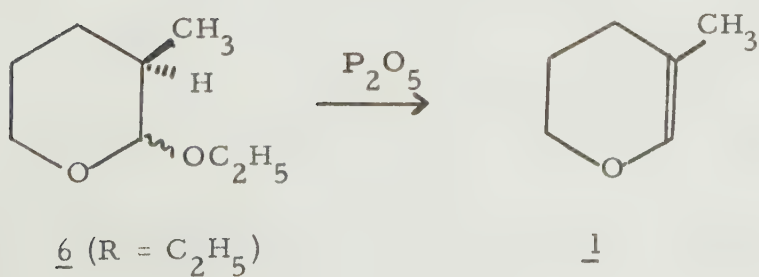
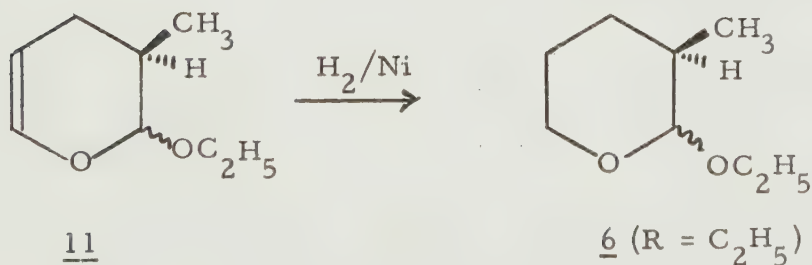
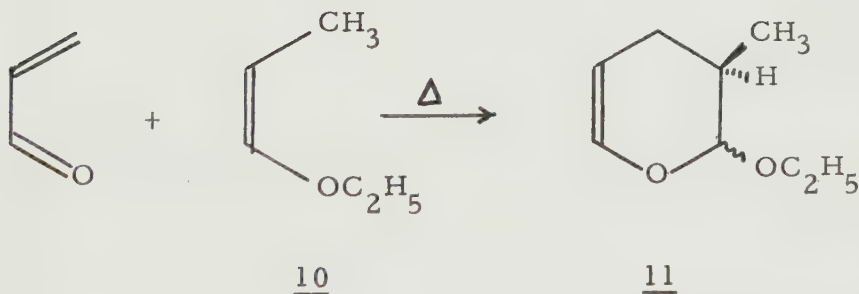
- l'isomère trans , majoritaire dans les mélanges d'anomérisation obtenus, existe préférentiellement dans la conformation à groupe méthyle équatorial et alcoxy ou acétoxy axial.
- l'isomère cis est en équilibre conformationnel.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - SYNTHESE

1.1 - METHYL-3 DIHYDRO-5,6 γ -PYRANNE 1

Le méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 1 est préparé selon ANSELL et GADSBY (54) et PARHAM et HOLMQUIST (55).



1.1.1. Préparation du méthyl propényl éther 10

Le méthyl propényl éther 10 est obtenu par pyrolyse à 330°C, dans un four garni de pierre ponce, du diéthoxy-1,1 propane, préparé selon ADKINS et NISSEN (56). Rdt = 51 %.

$Eb_{760} = 72-73^{\circ}C$; $n_D^{25} = 1,3970$ en accord avec (54).

1.1.2. Préparation du méthyl-3 éthoxy-2 dihydro-2,3 γ -pyranne 11

Ce composé est obtenu par condensation de l'acroléine et du méthyl propényl éther 10 à 170°C (durée : 4 heures) selon (54).

Rdt = 70 %.

$Eb_{30} = 62 - 63^{\circ}C$.

La séparation des deux isomères (50 % de cis et 50 % de trans) est réalisée par C.P.V. préparative sur colonne Carbowax 20 M à 30 % de 6 m, à la température de 100°C.

Isomère 11 cis :

$n_D^{25} = 1,4370$.

Analyse $C_8H_{14}O_2$:	Calc. % :	C 67,57	H 9,93
	Tr. :	67,61	10,01.

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 6,08$ (sext, $J_{H_6-H_5} = 6,2$ Hz ; $J_{H_6-H_4} = 1,6$ Hz , 1 , H₆) ;
4,70 (d, $J_{H_2-H_3} = 2,0$ Hz , 1 , H₂) ; 0,96 (d, 3 , CH₃) .

Isomère 11 trans :

$n_D^{25} = 1,4385$

Analyse $C_8H_{14}O_2$:	Calc. % :	C 67,57	H 9,93
	Tr. :	67,45	9,93.

RMN (CCl_4 , δ en ppm) :

$\delta = 6,03$ (sext, $J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 6,2 \text{ Hz}$; $J_{\text{H}_6-\text{H}_4} = 1,6 \text{ Hz}$, 1 , $\underline{\text{H}_6}$) ;
4,54 (d, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3,6 \text{ Hz}$, 1 , $\underline{\text{H}_2}$) ; 0,93 (d, 3, $\underline{\text{CH}_3}$).

1.1.3. Préparation du méthyl-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 6

($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

L'hydrogénation sur nickel Raney et sous 20 atmosphères du méthyl-3 éthoxy-2 dihydro-2,3 γ -pyranne 11 conduit au méthyl-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 6 ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$). Rdt = 90 %.

$\text{Eb}_{18} = 58^\circ\text{C}$ en accord avec (54).

1.1.4. Préparation du méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 1

Obtenu par distillation lente du méthyl-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 6 ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) en présence d'anhydride phosphorique (1 % en poids) , selon PARHAM et HOLMQUIST (55). Rdt = 73 %.

Méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 1

Liquide ; $\text{Eb}_{760} = 114^\circ\text{C}$; $n_{\text{D}}^{25} = 1,4462$ en accord avec (53).

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$:	Calc. % :	C 73,43	H 10,27
	Tr. :	73,31	10,32.

IR : (cm^{-1})

$\nu_{\text{C-H}} = 3050 \text{ (m)}$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1675 \text{ (F)}$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1235 \text{ (F)}$, 1225 (F) ,
1160 (F) , 1150 (F) ; $\delta_{\text{C-H}} = 855 \text{ (m)}$, 845 (m) .

RMN (CCl_4 , δ en ppm) :

$\delta = 6,12$ (m, $J_{\text{H}_2-\text{CH}_3} = 1,2 \text{ Hz}$, 1 , $\underline{\text{H}_2}$) ; 3,80 (m, 2, $\underline{\text{H}_6}$) ;
2,05 - 1,80 (m, 4, $\underline{\text{H}_4} + \underline{\text{H}_5}$) ; 1,52 (d, $J_{\text{CH}_3-\text{H}_2} = 1,2 \text{ Hz}$, 3, $\underline{\text{CH}_3}$).

2,4 D.N.P.H. :

Cristaux orangés ; $\text{F} = 113^\circ\text{C}$ (éthanol) en accord avec (57).

1.2 - METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE 2

1.2.1. Addition d'acide hypochloreux sur le méthyl-3 dihydro-5,6 γ-pyranne 1

L'addition se fait à 0°C selon (2). Rdt = 67 %.

1.2.2. Hydrolyse du méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3

Le méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3 est obtenu selon PAUL (1) et CROMBIE (58), par barbotage de chlore dans une solution étherée de méthyl-3 dihydro-5,6 γ-pyranne 1, maintenue à 0°C. Rdt = 77 %.

Méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3

Liquide ; Eb₁₅ = 80 - 81°C ; n_D²⁵ = 1,4895.

IR (cm⁻¹)

ν_{C-O-C} = 1140 - 1110 (F) ; ν_{C-Cl} = 710 - 615 (F) .

RMN (CCl₄, δ en ppm)

δ H₂ = 5,88 (s) et 5,86 (s) ; δ CH₃ = 1,60 (s) .

L'hydrolyse de 3 s'effectue à 0°C en présence d'hydroxyde de plomb selon (10). Rdt = 65 %.

Méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 2 trans

Solide ; Eb₁₆ = 110 - 112°C ; F = 42°C (hexane)

Analyse	C ₆ H ₁₁ O ₂ Cl	: Calc. % :	C 47,84	H 7,36
	Tr.	:	47,78	7,30.

IR (KBr) (cm^{-1})

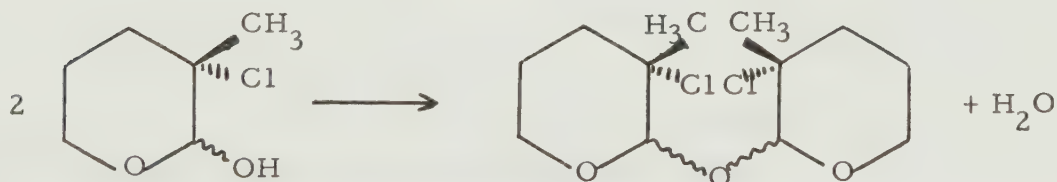
$\nu_{\text{OH}} = 3350$ (FF) ; $\nu_{\text{C-O-C}}$ et $\delta_{\text{O-H}} = 1150$ (F) ; 1090 (FF) ;
1040 (F) , 1010 (f) ; 990 (f) ; $\nu_{\text{C-Cl}} = 712$ (f) , 611 (F) .

Dinitro-3, 5 benzoate

Cristaux blancs ; F = 132°C (éthanol)

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_2\text{Cl}$: Calc. % : N 8,12
Tr. : 8,11.

Lors de la distillation de la chlorhydrine 2 , il se forme le produit de duplication, à savoir le (méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyrannyloxy)-2 méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyranne.



(Méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyrannyloxy)-2 méthyl-3 chloro-3
tétrahydropyranne

Solide ; $\text{Eb}_1 = 113 - 114^\circ\text{C}$; F = 69°C (éthanol)

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Cl}_2$: Calc. % : C 50,89 H 7,12
Tr. : 51,15 6,80.

C.C.M. :

Support : Kieselgel

Eluant : hexane - acétate d'éthyle (4 - 1)

Révélateur : H_2SO_4

Rf = 0,59 et 0,67.

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{C-O-C}} = 1140 \text{ (m)} , 1110 \text{ (F)} , 1080 \text{ (FF)} , 1040 \text{ (FF)} , 990 \text{ (F)} , 970 \text{ (F)}.$

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$R_f = 0,67 \text{ (14 \%)} , \delta_{\text{H}_2} = 4,77 \text{ (s)} ; \delta_{\text{CH}_3} = 1,55 \text{ (s)} .$

$R_f = 0,59 \text{ (86 \%)} , \delta_{\text{H}_2} = 4,80 \text{ (s)} \text{ et } 4,60 \text{ (s)} ; \delta_{\text{CH}_3} = 1,63 \text{ (s)} \text{ et } 1,57 \text{ (s)}.$

Les données RMN permettent d'attribuer à l'isomère de $R_f = 0,59$ une structure non symétrique trans - cis et à l'isomère de $R_f = 0,67$ une structure symétrique , probablement trans - trans.

1.3 - METHYL-3 CHLORO-3 ALCOXY-2 TETRAHYDROPYRANNE 4 ($R = \text{CH}_3 , \text{C}_2\text{H}_5$).

1.3.1. Ethérification de la chlorhydrine 2

Le chauffage à reflux pendant 24 heures de 0,05 mole de chlorhydrine 2 avec 50 cm^3 d'alcool éthylique ou méthylique, en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique 10 N , conduit au méthyl-3 chloro-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne 4 cis (20 %) et trans (80 %). Rdt = 54 % ($R = \text{CH}_3$) ; 67 % ($R = \text{C}_2\text{H}_5$).

1.3.2. Action des alcoolates de sodium sur le méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3.

On verse lentement 0,05 mole de 3 dans un ballon contenant 50 cm^3 d'alcool et 0,05 at.g de sodium. Après chauffage , hydrolyse, extraction à l'éther et distillation, on obtient le composé 4 cis (20 %) et trans (80 %) . Rdt = 50 %.

1.3.3. Chlorométhoxylation du méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 1

On fait passer un courant gazeux de chlore à travers une solution agitée de 4,9 g (0,05 mole) de dihydropyranne 1 dans 250 cm³ de méthanol sec contenant 13 g (0,08 mole) d'acétate d'argent, à 0°C. Après avoir laissé la solution au repos durant 15 minutes, filtration, élimination du méthanol, on récupère le méthyl-3 chloro-3 méthoxy-2 tétrahydropyranne 4 (R = CH₃) cis (8 %) et trans (92 %) , Rdt = 90 %.

La séparation des deux isomères cis et trans est réalisée par C.P.V. préparative sur colonne Carbowax 20 M à 30 % de 6 m , à la température de 150°C.

Les constantes physiques de ces produits sont réunies dans le tableau X.

1.4 - METHYL-3 CHLORO-3 ACETOXY-2 TETRAHYDROPYRAN- NE 5 CIS ET TRANS

1.4.1. Acétylation de la chlorhydrine 2

Le chauffage à reflux de 0,05 mole de chlorhydrine 2 en présence de 50 cm³ d'un mélange équimoléculaire de pyridine et d'anhydride acétique conduit au méthyl-3 chloro-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 5 cis et trans , Rdt = 54 %.

1.4.2. A partir du méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3

On coule lentement 0,05 mole de dichlorure 3 dans une suspension de 0,15 mole d'acétate d'argent dans 50 cm³ d'acide acétique glacial , l'ensemble maintenu à 0°C. Après une agitation de 3 heures, hydrolyse et extraction à l'éther, on obtient 5 cis et trans . Rdt = 40 %.

Si on utilise l'acétate de sodium anhydre, le rendement est de 70 %.

La séparation des deux isomères (70 % de trans et 30 % de cis) est réalisée par C.P.V. préparative sur colonne Carbowax 20 M à 30 % de 6 m, à la température de 130°C.

Les constantes physiques sont réunies dans le tableau X.

1.5 - METHYL-3 ALCOXY-2 TETRAHYDROPYRANNE 6 CIS ET TRANS

Ce composé 6 est obtenu par chauffage à reflux, pendant 24 heures, de 0,1 mole de méthyl-3 dihydro-5, 6 γ -pyranne 1 avec 50 cm³ d'alcool éthylique ou méthylique, en présence d'une trace d'acide chlorhydrique. Rdt = 80 % (R = CH₃) ; 85 % (R = C₂H₅).

La séparation des deux isomères (50 % de cis et 50 % de trans) est réalisée par C.P.V. préparative sur colonne Carbowax 20 M à 30 % de 6 m, à la température de 140°C.

Les constantes physiques sont réunies dans le tableau X.

1.6 - METHYL-3 CHLORO-3 TETRAHYDROPYRANNE 7

Une suspension de 0,5 g (0,013 mole) d'alumino hydrure de lithium dans 40 cm³ d'éther anhydre est ajoutée lentement à une solution de 0,03 mole de dichlorure 3 dans 30 cm³ d'éther anhydre, de façon à maintenir un léger reflux.

Après un chauffage de 40 minutes, l'excès d'alumino hydrure est détruit par l'acide sulfurique dilué . La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et distillée. Rdt = 70 %.

Méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyranne 7

Liquide ; $Eb_{16} = 61^{\circ}C$; $n_D^{25} = 1,4595$.

Analyse $C_6H_{11}OCl$	:	Calc. %	:	C	53,53	H	8,24	Cl	26,34
		Tr.	:		53,73		8,25		26,51.

IR (cm^{-1})

$\nu_{C-O-C} = 1150 (f) , 1100 (FF) , 1090 (FF) ; \nu_{C-Cl} = 695 (f) , 565 (F).$

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 3,7 - 3,4 (m, 4, O-\underline{CH}_2) ; 2,2 - 1,6 (m, 4, \underline{CH}_2) ; 1,54 (s, 3, \underline{CH}_3).$

Tableau X

Caractéristiques physiques des dérivés du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2
tétrahydropyranne 2

Composé	Isomère	Eb °C/mmHg	²⁵ _n D	Analyse			
				Formule	%	Calc.	Tr.
<u>4</u> R=CH ₃	<u>trans</u>	78/15	1,4548	C ₇ H ₁₃ O ₂ Cl	C H	51,06 7,98	51,20 7,97
	<u>cis</u>	78/15	1,4608	C ₇ H ₁₃ O ₂ Cl	C H	51,06 7,98	51,26 7,86
<u>4</u> R=C ₂ H ₅	<u>trans</u>	82/15	1,4490	C ₈ H ₁₅ O ₂ Cl	C H	53,78 8,45	54,32 8,36
	<u>cis</u>	82/15	1,4555	C ₈ H ₁₅ O ₂ Cl	C H	53,78 8,45	54,43 8,42
<u>5</u>	<u>trans</u>	98/15	1,4598	C ₈ H ₁₃ O ₃ Cl	C H	49,87 6,80	49,74 6,80
	<u>cis</u>	98/15	1,4623	C ₈ H ₁₃ O ₃ Cl	C H	49,87 6,80	50,05 6,84

$\underline{6} \text{ R}=\text{CH}_3$	<u>trans</u>	41/18	1,4245	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$	C H	64, 58 10, 84	64, 57 10, 93
	<u>cis</u>	41/18	1,4287	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$	C H	64, 58 10, 84	64, 70 10, 72
$\underline{6} \text{ R}=\text{C}_2\text{H}_5$	<u>trans</u>	58/18	1,4248	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$	C H	66, 63 11, 18	66, 45 10, 93
	<u>cis</u>	58/18	1,4295	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$	C H	66, 63 11, 18	66, 61 11, 01

2 - ETUDE STEREOCHIMIQUE

2.1 - CALCUL "A PRIORI" DE LA DIFFERENCE D ENERGIE LIBRE ENTRE LES DEUX CONFORMERES a ET b

Dans tous les calculs de ΔG effectués :

- on suppose que le cycle tétrahydropyrannique a la même géométrie que le cyclohexane et que les énergies libres des conformères sont des fonctions additives de chacun des substituants associés, excepté le cas de deux substituants portés par le même atome de carbone.

- seules seront comptées les interactions gauche butane et les interactions diaxiales entre deux atomes autres que deux atomes d'hydrogène.

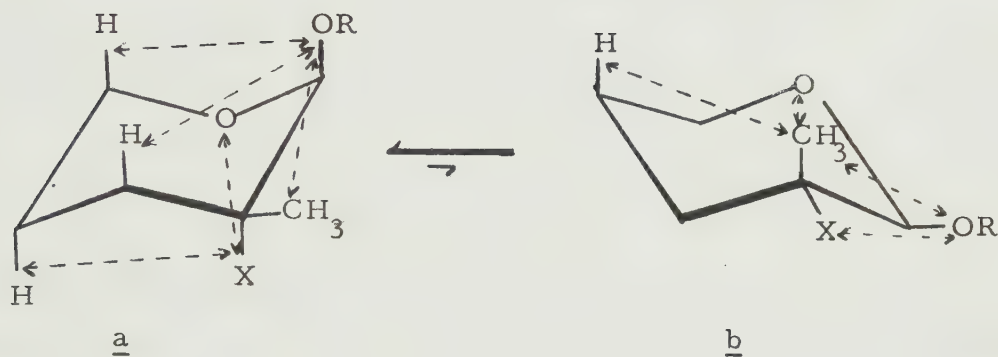
- les interactions "gauche butane" axiale-équatoriale et équatoriale - équatoriale seront considérées comme identiques.

- reprenant la nomenclature de LEMIEUX (59) , on figurera une interaction entre des atomes ou des orbitales (désignés par X) :

par X/X si les atomes ou orbitales sont en situation gauche et séparés par une simple liaison (interaction gauche type butane)

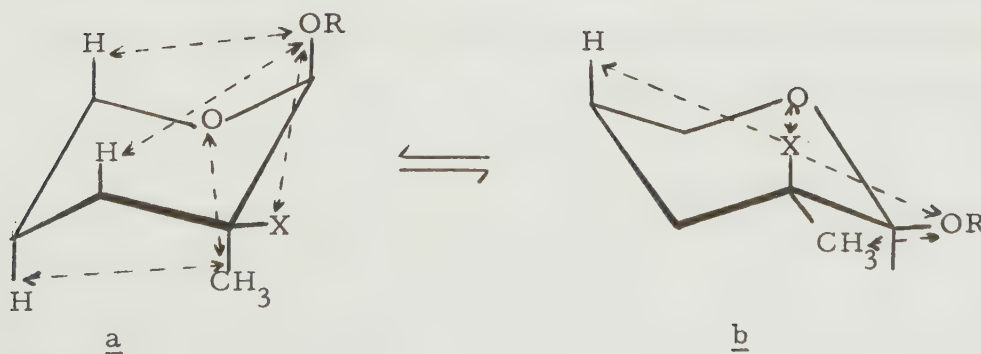
par X//X s'ils sont parallèles et séparés par deux liaisons (interaction 1-3).

Isomère trans



$$\Delta G = \left[\text{CH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{e} + \text{CH}_3/\text{OR} + \text{X}/\text{OR} + \text{effet anomère} \right] - \left[2 \text{OR}//\text{H} + \text{X}//\text{H} + \text{X}//\text{e} + \text{CH}_3/\text{OR} \right]$$

Isomère cis



$$\Delta G = \left[\text{X}//\text{H} + \text{X}//\text{e} + \text{X}/\text{OR} + \text{CH}_3/\text{OR} + \text{effet anomère} \right] - \left[2 \text{OR}//\text{H} + \text{CH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{e} + \text{OR}/\text{X} \right]$$

La connaissance de ΔG permet de déduire les pourcentages respectifs de conformères a et b par la relation :

$$\begin{aligned}\Delta G &= -RT \text{ Log } K_p \\ &= -RT \text{ Log } \frac{x_a}{x_b}\end{aligned}$$

x_a et x_b étant les pourcentages des conformères a et b.

Les valeurs d'énergie libre sont exprimées avec une précision de $\pm 0,1$ Kcal/mole (11a, 12), entraînant une estimation de ΔG à $0,2 - 0,3$ Kcal/mole près. Le taux de conformères a et b, contenu dans le tableau I, est donné avec une approximation de ± 5 % pour l'isomère trans et ± 10 % pour l'isomère cis.

2.2 - SPECTROMETRIE INFRAROUGE

Les spectres infrarouge ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre PERKIN-ELMER 227. Dans la zone correspondant à la vibration C - Cl ($800 - 550 \text{ cm}^{-1}$), le système dispersif utilisé est un prisme en KBr ; la largeur de fente spectrale est de $0,9 \text{ cm}^{-1}$. Les longueurs d'onde sont données à $\pm 0,5 \text{ cm}^{-1}$.

2.3 - DIPOLMETRIE

Les mesures des constantes diélectriques ont été effectuées à $20 \pm 0,02$ °C sur un dipolmètre W.T.W. DM 01 avec une cellule DF L 1, en solution dans le benzène Merck, séché sur tamis moléculaire 4 A.

La polarisation est calculée par la méthode d'HALVERSTADT et KUMLER (60) :

$$P = M \left[\frac{3 \alpha V_1}{(\varepsilon_1 + 2)^2} + \frac{\varepsilon_1 - 1}{\varepsilon_1 + 2} (V_1 + \beta) \right]$$

avec :

$$\alpha = \lim_{(w_2 \rightarrow 0)} \left(\frac{\varepsilon - \varepsilon_1}{w_2} \right)$$

$$\beta = \lim_{(w_2 \rightarrow 0)} \left(\frac{V - V_1}{w_2} \right)$$

w_2 : concentration massique des solutions déterminée avec quatre décimales exactes.

ε et V : constante diélectrique et volume spécifique des solutions

ε_1 et V_1 : constante diélectrique et volume spécifique du solvant.

Le moment dipolaire est obtenu par la formule :

$$\mu = 0,0128 \sqrt{(P - P_E - P_A) T}$$

P_E : polarisation électronique, prise égale à la réfraction moléculaire R_M

P_A : polarisation atomique, négligée.

La formule devient alors :

$$\mu = 0,0128 \sqrt{(P - R_M) T}$$

L'erreur sur la mesure est appréciée par la formule de LEFEVRE (61) .

$$d\mu = \pm 0,0046 \frac{\mu}{\mu} d\alpha$$

avec :

$$d\alpha = \pm \left[\frac{n}{n+2} \frac{\sum (\epsilon_1 - \epsilon)}{n \sum (w_2)^2 - (\sum w_2)^2} \right]$$

Elle est de l'ordre de $\pm 0,02 D$. Ceci entraine une erreur sur l'estimation de l'équilibre conformationnel de 5 % si le moment dipolaire est de l'ordre de 2 D, 10 % si le moment dipolaire est de l'ordre de 0,7 D.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE COMPAREE DES PROPRIETES DU
METHYL-3 CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE
ET DU CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE REACTIFS IONIQUES ET ORGANOMETALLIQUES

PARTIE THEORIQUE

Ce chapitre étudie l'action comparée de réactifs ioniques, tels l'hydrure de sodium, la soude, le cyanure de sodium, les alcoolates et thiolates alcalins, et des organomagnésiens mixtes sur les chlorhydrines dérivées du dihydropyranne et du méthyl-3 dihydropyranne.

1 - ACTION DES REACTIFS IONIQUES

En tenant compte des précédents travaux effectués par BAKASSIAN (62) sur la réaction des alcoolates et phénates alcalins avec le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne, il est possible de généraliser le processus d'addition nucléophile en l'appliquant au méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne et en utilisant les thiolates et thiophénates alcalins, de même que les glycolates.

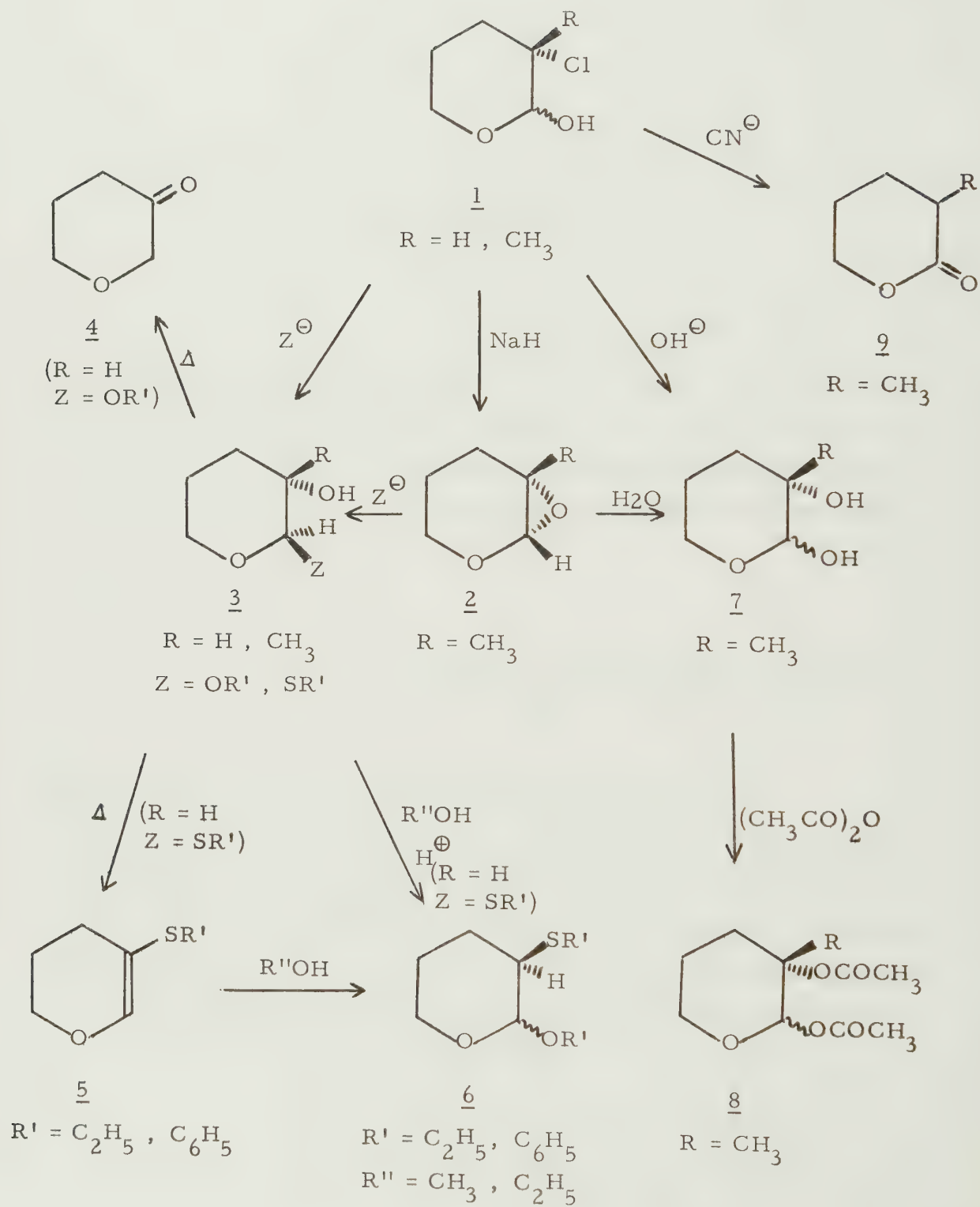
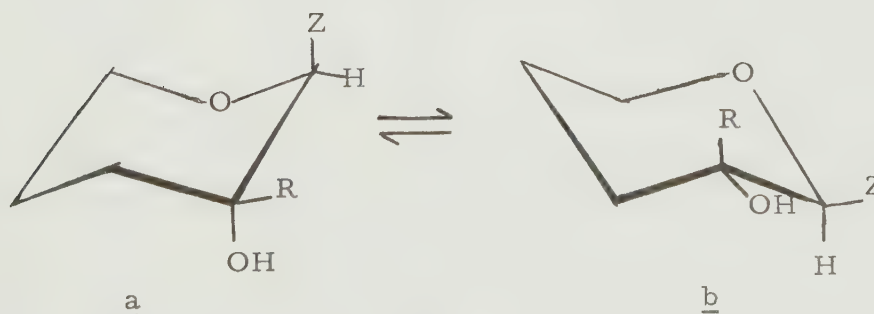


Schéma I

1.1 - STRUCTURE DES PRODUITS FORMES

Un seul stéréoisomère correspondant au composé 3 est obtenu dans tous les cas.

La structure trans des thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne 3 ($R = H$, $Z = SR'$) est aisément démontrée par le couplage du proton anomère H_2 ($J_{H_2-H_3} = 6,6 \text{ Hz}$) qui indique un équilibre conformationnel pour ce dernier (tableau I). Cependant, la comparaison des valeurs des constantes de couplage $J_{H_2-H_3}$ de ce dérivé soufré 3 ($R = H$, $Z = SR'$) avec celles du dérivé alcoylé correspondant 3 ($R = H$, $Z = OR'$; $J_{H_2-H_3} = 4,8 \text{ Hz}$) indique un pourcentage plus faible de forme diaxiale a pour le thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne 3 ($R = H$, $Z = SR'$). L'effet anomère pour le groupe thioalkyle est donc plus faible que pour le groupe alcoxy, ce qui avait déjà été observé pour les thioalkyl-2 tétrahydropyrannes par dipolométrie (63) et RMN (20, 64).



3 trans

$R = H, CH_3$

$Z = OR', SR'$

Tableau I

Données spectrales des alkyl-3 hydroxy-3 alcoxy et thioalkyl-2
tétrahydropyranes 3 trans

R	Z	RMN (CDCl ₃)			IR ν C-S-C cm ⁻¹
		δ H ₂ ppm	J _{H₂-H₃} Hz	δ CH ₃ ppm	
H	OCH ₂ CH ₂ OH	4,23 [*]	4,8 [*]	-	-
CH ₃	OCH ₃	4,18	-	1,12	-
CH ₃	OC ₂ H ₅	4,36 4,33 (C ₆ D ₆)	-	1,18 1,23 (C ₆ D ₆)	-
CH ₃	OC ₆ H ₅	5,01	-	1,26	-
CH ₃	OC ₆ H ₄ -pCH ₃	4,97	-	1,27	-
CH ₃	OC ₆ H ₄ -mCH ₃	5,00	-	1,26	-
CH ₃	OC ₆ H ₄ -oCH ₃	5,04	-	1,28	-
CH ₃	OC ₆ H ₄ -pOCH ₃	4,78	-	1,27	-
CH ₃	OC ₆ H ₄ -o-OCH ₃	4,88	-	1,33	-
H	SC ₂ H ₅	4,68	6,6	-	760
H	SC ₆ H ₅	4,72	6,6	-	770
CH ₃	SC ₂ H ₅	4,66	-	1,22	795
CH ₃	SC ₆ H ₅	4,95	-	1,32	790

^{*} Spectre effectué dans le D.M.S.O. d₆.

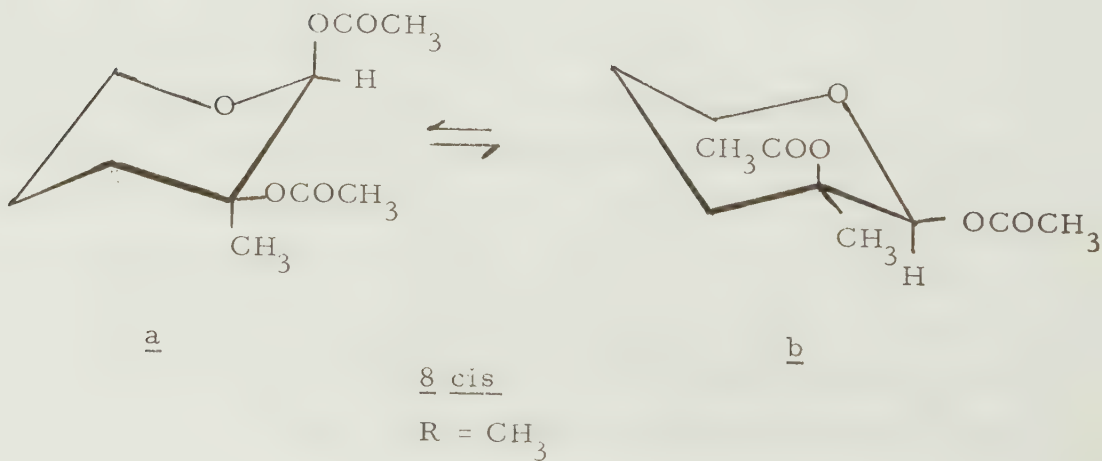
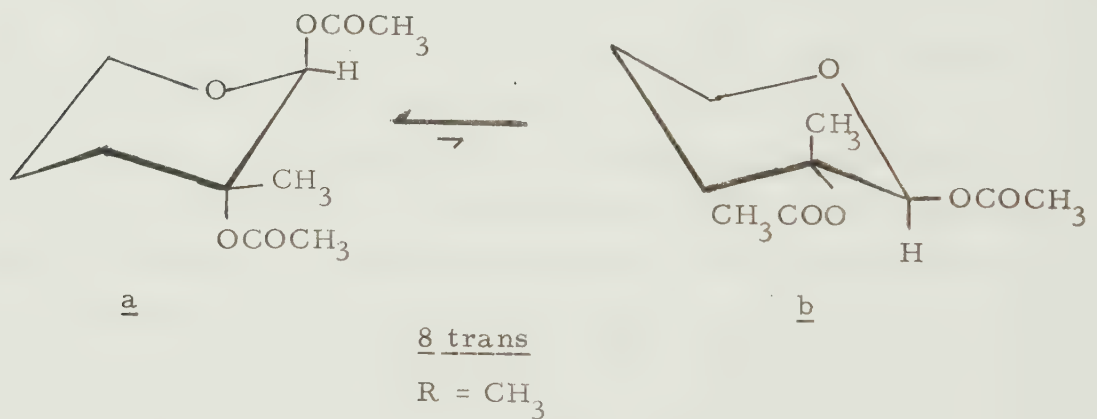
Pour les méthyl-3 hydroxy-3 alcoxy-2 et thioalkyl-2 tétrahydropyrannes 3 ($R = CH_3$), la structure trans a été démontrée par addition d'alcool éthylique sur le méthyl-3 époxy-2,3 tétrahydropyranne 2. Ce composé 2 est obtenu par action de l'hydrure de sodium sur la chlorhydrine 1 ($R = CH_3$) selon la méthode de BROWN (65) et WAKSELMAN (66).

Une étude du déplacement chimique du proton anomère dans le cas des méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyrannes 3 cis et trans ($R = CH_3$, $Z = OC_2H_5$) confirme cette structure trans. Le signal du proton anomère à champ fort (solvant C_6D_6 ; $\delta H_2 = 4,14$ ppm) est attribué à l'isomère 3 cis ($R = CH_3$); celui obtenu à champ faible (solvant C_6D_6 ; $\delta H_2 = 4,33$ ppm) est affecté à l'isomère 3 trans ($R = CH_3$). L'équilibre conformationnel de l'isomère 3 trans ($R = CH_3$), compte tenu des valeurs A des substituants (11a, 12, 13), de l'effet anomère (11d, 20) et des interactions gauches butane (11c, 23), est entièrement déplacé vers la forme diaxiale a, cette forme étant également favorisée par l'interaction hydrogène entre l'hydroxyle et l'oxygène hétérocyclique (65). Par contre, l'isomère 3 cis ($R = CH_3$) est en équilibre conformationnel et présente donc un proton anomère moins blindé.

L'existence d'une conformation privilégiée pour les composés 3 trans substitués ($R = CH_3$) se traduit par un déplacement chimique du proton anomère nettement plus marqué que pour les composés 3 trans non substitués ($R = H$). Le déplacement chimique moyen du proton anomère des alcoxy-2 et thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyrannes 3 trans ($R = H$) est respectivement de 4,96 ppm (62) et 4,70 ppm. L'influence d'un groupe méthyle équatorial sur un hydrogène vicinal équatorial correspondant à un blindage de 0,3 ppm environ (30), le proton anomère H_2 devrait alors résonner vers 4,66 ppm et 4,48 ppm pour les composés alcoxylés et thioalkylés 3 trans substitués ($R = CH_3$).

La valeur moyenne de 4,95 ppm ($R = CH_3$, $Z = OR'$) et 4,80 ppm ($R = CH_3$, $Z = SR'$) montre le caractère équatorial beaucoup plus marqué du proton H_2 pour les composés 3 trans substitués.

Le diol 7 ($R = CH_3$) obtenu par saponification de la chlorhydrine 2 ($R = CH_3$) est caractérisé par son diacétate 8 ($R = CH_3$).



Une estimation " a priori " des équilibres conformationnels, d'après les valeurs d'ELIEL (11a) précédemment explicitées, indique un équilibre conformationnel pour l'isomère 8 cis (55 % de conformère a). Pour l'isomère 8 trans, cet équilibre est totalement déplacé vers le conformère diaxial a. Il est donc possible d'attribuer en RMN les signaux du proton anomère et des groupes méthyle et acétoxy (tableau II).

Tableau II

Proton (CDCl ₃) δ ppm	H ₂	CH ₃	OCOCH ₃ ^x _{sec.}	OCOCH ₃ ^x _{ter.}
<u>8 cis</u> (37 %)	6,10	1,61	2,10	1,96
<u>8 trans</u> (63 %)	6,12	1,43	2,10	2,02

^x L'attribution des signaux du groupe acétoxy est faite selon les critères de LICHTENTHALTER (42).

Le méthyl-3 diacétoxy-2,3 tétrahydropyranne 8 (R = CH₃) obtenu correspond alors à 63 % d'isomère trans et 37 % d'isomère cis.

1.2. TRAITEMENTS CHIMIQUES ET THERMIQUES DES COMPOSES OBTENUS

Alors que le chauffage à pression atmosphérique de l'alcoxy-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne 3 trans ($R = H$, $Z = OR'$) donne la tétrahydropyranone-3 4, le méthyl-3 hydroxy-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne 3 trans ($R = CH_3$, $Z = OR'$) est thermiquement stable.

Le chauffage sous pression réduite du thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne 3 trans ($R = H$, $Z = SR'$) conduit au thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 5 ($R' = C_2H_5$, C_6H_5). Ce composé 5 est identifié par le déplacement chimique du proton éthylénique ($\delta_{H_2} = 6,72$ et $6,93$ ppm, $J_{H_2-H_4} = 1,4$ et $1,3$ Hz) (tableau III), en accord avec les données de BALDWIN et BROWN (67) pour $R' = C_2H_5$, et par la formation de la dinitro-2,4 phénylhydrazone du thioéthyl-2 hydroxy-5 pentanal. De plus, la migration du groupe soufré est confirmée lors du traitement du thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne 3 trans ($R = H$, $Z = SR'$) par une solution alcoolique acide ; il se forme les thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 6 cis et trans.

Cette migration irréversible du groupe soufré a également été observée dans la chimie des sucres (68, 69). RYAN(69) et coll. préparent les thioalkyl-2-D-ribose par chauffage des thioalkyl-1 α D arabinosides :



Tableau III

Données spectrales des thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyrannes 5

Composé <u>5</u>	RMN (CDCl ₃)				IR
	δ_{H_2} ppm	$J_{H_2-H_4}$ Hz	δ_{H_6} ppm	$J_{H_6-H_5}$ Hz	$\nu_{C=C}$ cm ⁻¹
$R' = C_2H_5^x$	6,72 (t)	1,4	3,90	4,2	1620
$R' = C_6H_5$	6,93 (t)	1,3	3,98	4,9	1625

^x BALDWIN et BROWN (67) donnent : $\delta_{H_2} = 6,58$ ppm (CCl₄)
et $\nu_{C=C} = 1619$ cm⁻¹.

Les méthyl-3 hydroxy-3 thioalkyl-2 tétrahydropyrannes 3
trans (R = CH₃, Z = SR') sont par contre thermiquement stables.

Les essais de cyclisation de 1' (hydroxy-2 tétrahydro-
pyrannyloxy)-2 éthanol-1 3 trans (R = H, Z = OCH₂ - CH₂OH) en
trioxa-1,4,8 décahydronaphtalène n'ont pas abouti.

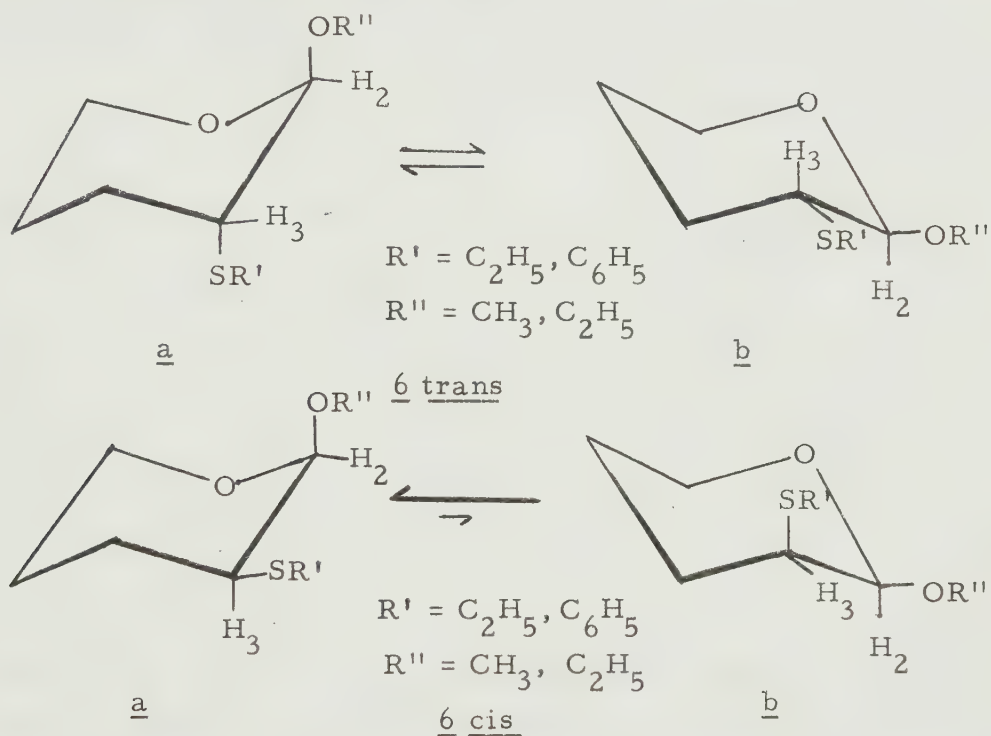
Les configurations pour chaque isomère cyclanique des thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes 6 sont définies par la constante de couplage $J_{H_2-H_3}$ et par le déplacement chimique du proton anomère H_2 préférentiellement équatorial, donc déblindé, pour l'isomère cis (tableau IV).

Tableau IV

Données RMN des thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes 6

Composé <u>6</u>		Isomère	RMN (CDCl ₃)	
R'	R''		δ_{H_2} ppm	$J_{H_2-H_3}$ Hz
C ₂ H ₅	CH ₃	<u>cis</u>	4,75	3,0
		<u>trans</u>	4,40	5,5
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>cis</u>	4,76	3,0
		<u>trans</u>	4,38	6,1
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	<u>cis</u>	4,83	2,7
		<u>trans</u>	4,53	4,6

Une estimation "a priori" de l'équilibre conformationnel d'après les valeurs d'ELIEL (11a) indique pour l'isomère 6 trans un équilibre conformationnel (55 % de forme diaxiale a) et pour l'isomère 6 cis la prépondérance du conformère a (90 %).



Dans le cas de l'isomère trans, l'application de la formule :

$$J = x J_{aa} + (1 - x) J_{ee} \quad (11b)$$

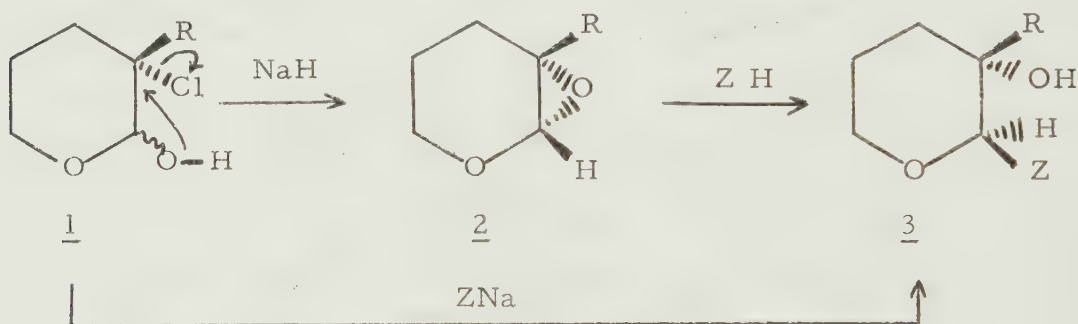
x : pourcentage de conformère à proton anomère axial

$$J_{aa} \approx 7,8 \text{ Hz} \quad (67)$$

$$J_{ee} \approx 2,0 \text{ Hz} \quad (67).$$

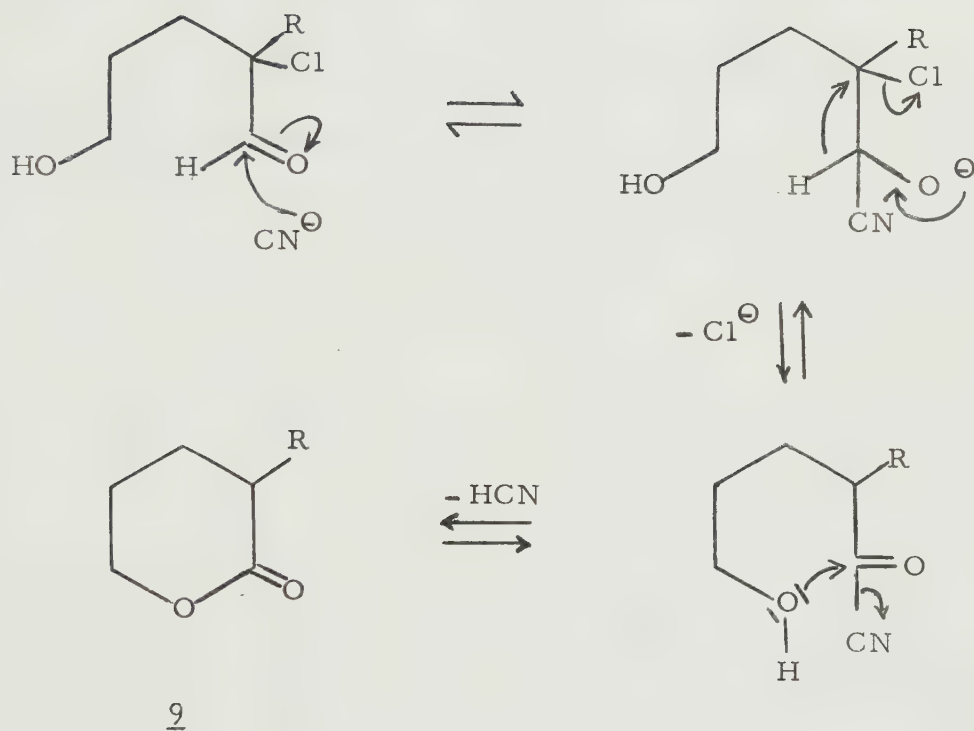
conduit à 45 % ($R' = C_2H_5$, $R'' = CH_3, C_2H_5$) et 55 % ($R' = C_6H_5$, $R'' = C_2H_5$) de conformère a, en accord avec les valeurs précédemment obtenues.

En conclusion, comme pour le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne, les produits obtenus par action des alcoolates, thio-
lates, phénates, thiophénates, glycolates, sur la chlorhydrine substi-
tuée s'expliquent par l'intermédiaire époxydique envisagé par
BAKASSIAN (62) et synthétisé par action de l'hydrure de sodium sur
cette chlorhydrine :



Les dérivés soufrés 3 trans ($R = H$, $Z = SR'$) ont
un comportement thermique différent des composés alcoylés 3 trans
($R = H$, $Z = OR'$) : la migration du groupe thioalkyle remplace l'éli-
mination d'alcool précédemment observée (62) ; la formation de
thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 5 se substitue donc à la synthèse
de tétrahydropyran one 4 .

Par contre, dans le cas du cyanure de sodium,
l'obtention de la lactone 9 ($R = CH_3$) comme dans le cas de la
chlorhydrine non substituée se justifie, comme l'indiquait BAKASSIAN
(62), par un intermédiaire à forme ouverte selon le schéma suivant.

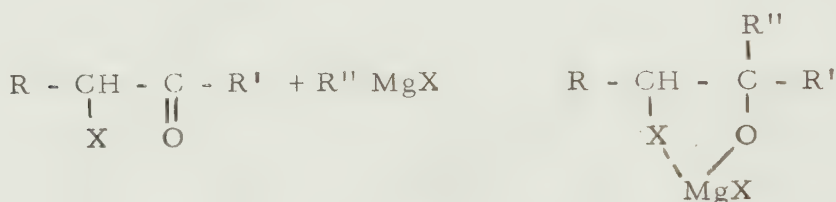


L'analogie réactionnelle des chlorhydrines substituées ou non en β de l'hétéroatome intracyclique est donc générale dans le cas des réactifs nucléophiles à caractère ionique.

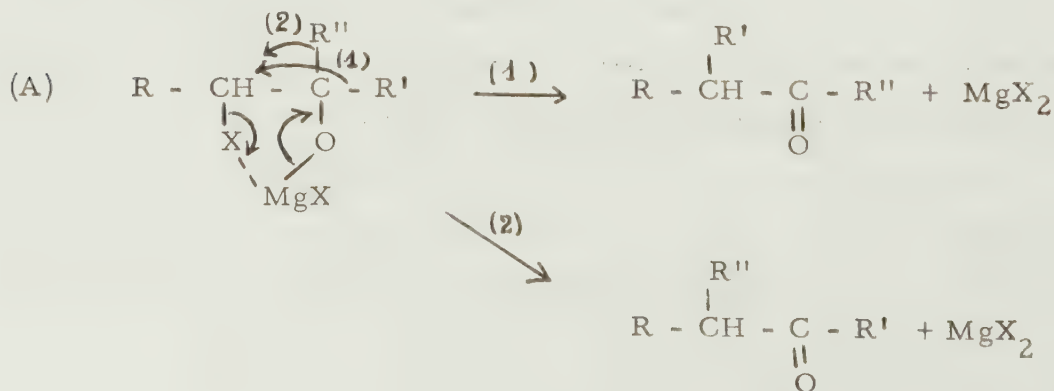
2 - ACTION DES ORGANOMAGNESIENS MIXTES

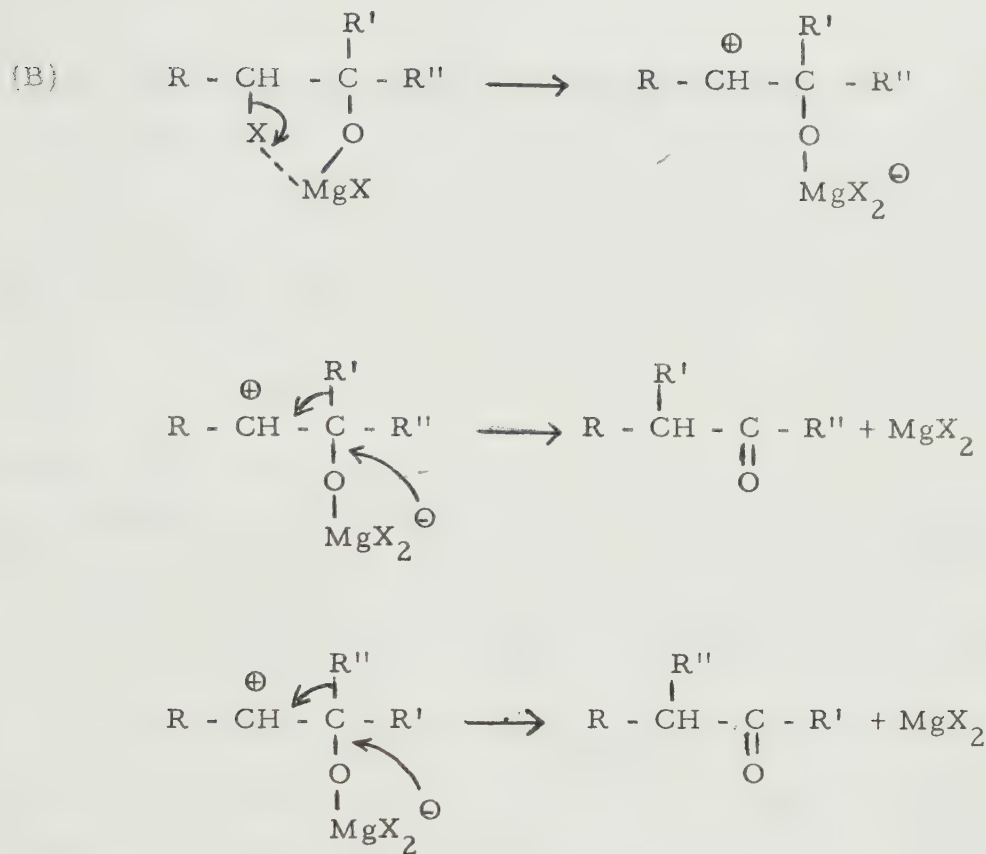
2.1 - BIBLIOGRAPHIE

Les organomagnésiens mixtes réagissent sur les α -haloaldéhydes et cétones en donnant dans une première étape l'alcoolate magnésien de l'halohydrine (70 - 77).

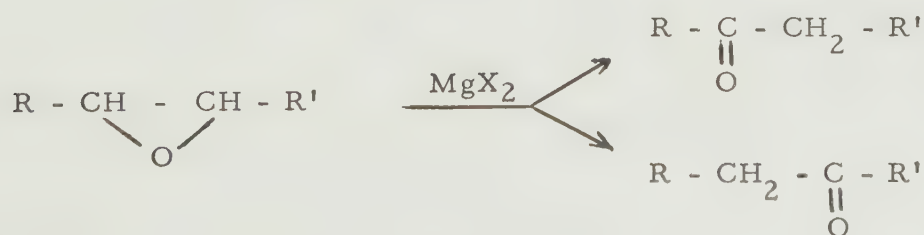


Cet alcoolate conduit par hydrolyse à l'halohydrine correspondante, mais il peut également évoluer, sans qu'il y ait formation d'époxyde (74, 78) comme c'est le cas pour les agents nucléophiles classiques. L'arrachement de l'halogène et la migration anionique d'hydrogène ou de radical alkyle peut se faire soit par un mécanisme (A) en une étape, soit par un mécanisme (B) en deux étapes (par l'intermédiaire d'un carbocation), le plus vraisemblable, et conduit à différentes cétones.



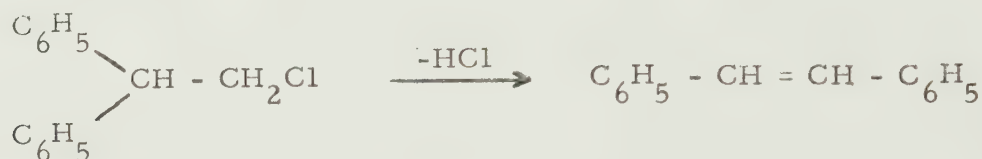


Le groupe carbonyle se forme uniquement sur le carbone portant l'alcoolate mixte, alors que l'époxyde peut donner les deux composés cétoniques selon les effets inducteurs des groupes R' et R'' (79, 80 - 84).



Cette transposition est connue dans le cas de cétones α -chlorées (70, 71, 72), α -bromées (73, 74), α -fluorées (75, 77), d'aldéhydes α -chlorés (74) et d'esters α -fluorés (78).

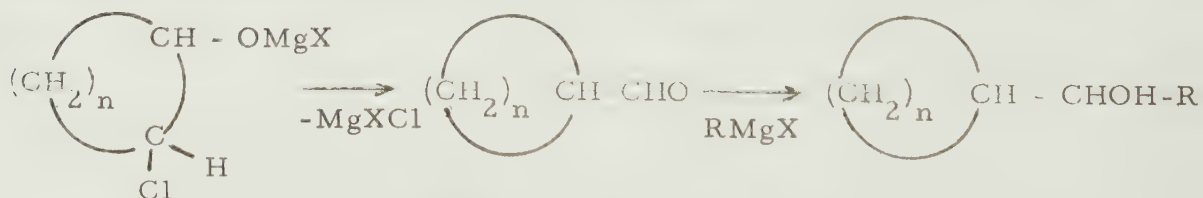
La migration d'un groupe alkyle est également observée lors du chauffage du diphenyl-1,1 chloro-2 éthane, réaction conduisant au stilbène (83).



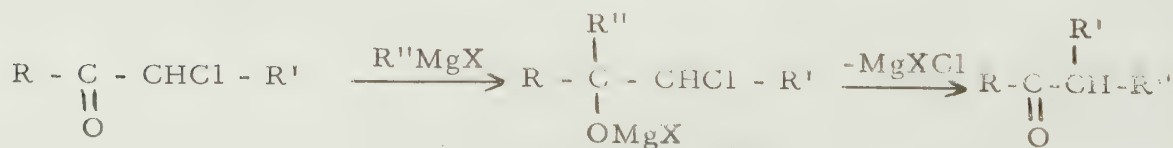
RIEHL et coll. (76) ont montré que l'action des organomagnésiens sur les aldéhydes α -halogénés donne des halohydrines et des dérivés carbonylés de transposition dont les proportions relatives varient avec les substrats et les conditions expérimentales.

L'action des organomagnésiens mixtes sur les α -halohydrines conduit généralement à la substitution de l'atome de chlore ; mais l'alcoolate mixte de l'halohydrine formée peut évoluer vers des produits carbonylés secondaires de transposition :

- soit par diminution de cycle (70, 84, 85, 86)



- soit par transposition du type semi pinacolique (74, 75, 87)



2,2 - ETUDE DE LA REACTION

Dans une première étape, les organomagnésiens mixtes s'additionnent sur le groupe carbonyle de la forme tautomère du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 1 pour donner le phényl-5 méthyl-4 chloro-4 pentanediol-1,5 10, diol que nous n'avons pu isoler contrairement au cas de la chlorhydrine non substituée (62).

Ce diol 10 peut se transformer en cétol 11 ou en aldol 12, par migration de l'hydrogène ou du groupe phényle. Avec une nouvelle molécule d'organomagnésien mixte, ce cétol 11 et cet aldol 12 conduisent respectivement au diphényl-1,1 méthyl-2 pentane diol-1,5 13 et au diphényl-1,2 méthyl-2 pentane diol-1,5 14.

Le glycol primaire - tertiaire 13 se déshydrate en diphényl-2,2 méthyl-3 tétrahydropyranne 15 et en diphényl-5,5 méthyl-4 pentène-4 ol-1 16; le glycol primaire - secondaire 14 se transforme en diphényl-2,3 méthyl-3 tétrahydropyranne 17 par chauffage en milieu acide.

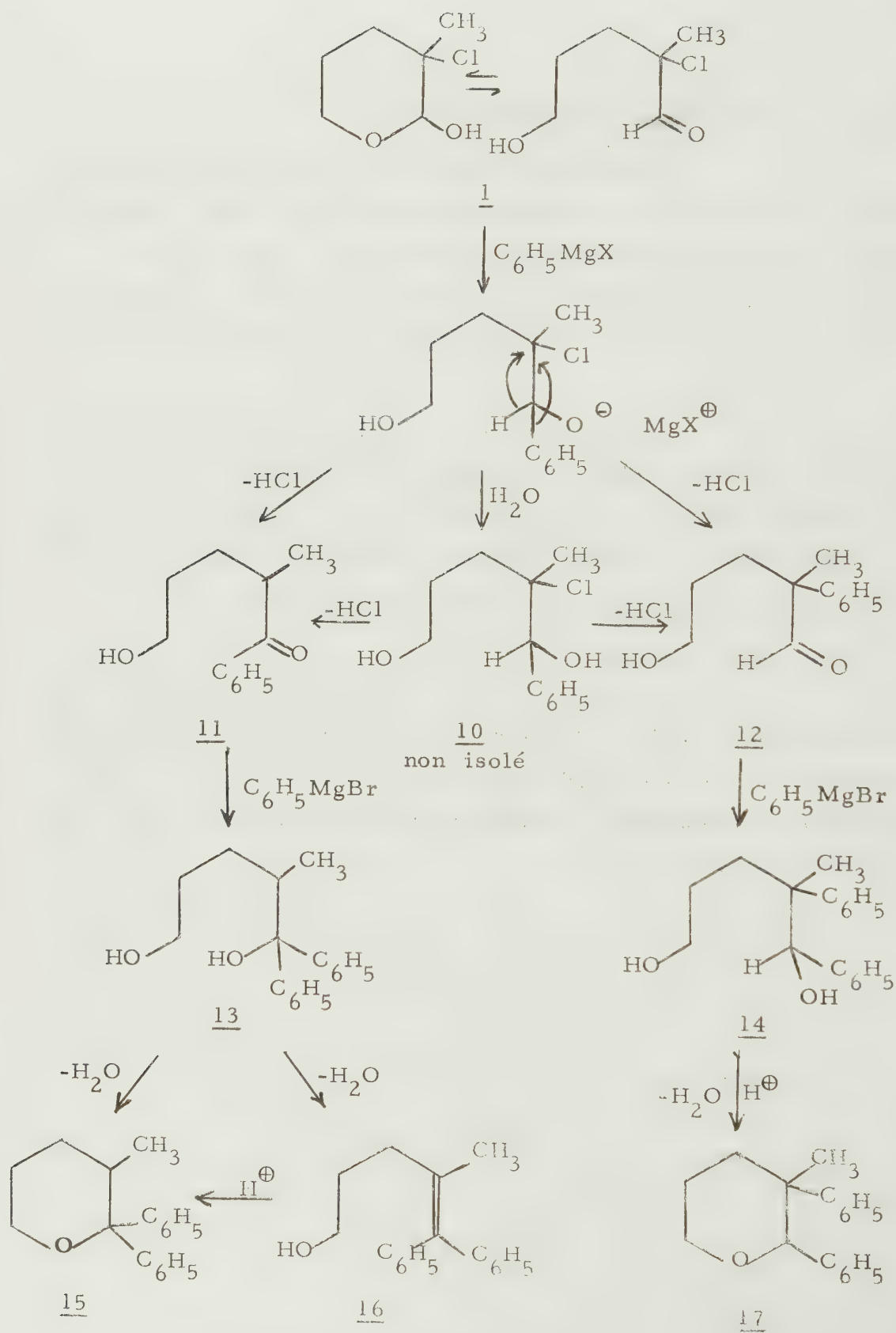


Schéma 2

Le tableau V donne la composition des mélanges de composés formés avec des quantités croissantes de bromure de phénylmagnésium par rapport au méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 1.

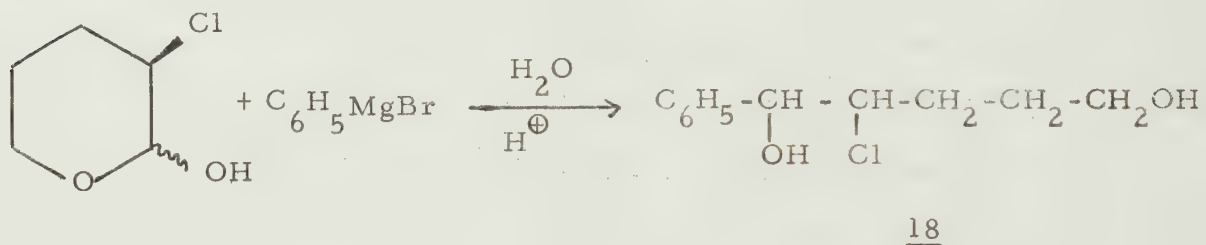
Tableau V

$\left[\text{C}_6\text{H}_5 \text{ MgBr} \right]$	% disparu	% formé		
<u>1</u>	<u>1</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>
1,5	20	0	80	20
2,5	50	18	48	34
3	55	24	35	41

On remarque sur ce tableau que le pourcentage de diol 14 formé augmente lorsque le rapport $\left[\text{C}_6\text{H}_5 \text{ MgBr} \right] / \left[\text{1} \right]$ croît. De plus, le pourcentage relatif de tétrahydropyranne 15 et d'alcool éthylénique 16 évolue en faveur de l'alcool éthylénique 16, lorsque ce même rapport croît. Enfin, il n'ya formation de glycol 14 résultant d'une migration du groupe phényle qu'à partir d'une certaine valeur du rapport $\left[\text{C}_6\text{H}_5 \text{ MgBr} \right] / \left[\text{1} \right]$.

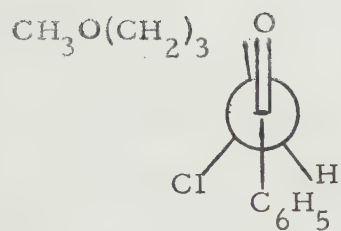
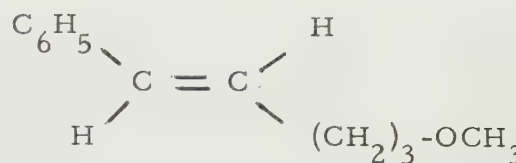
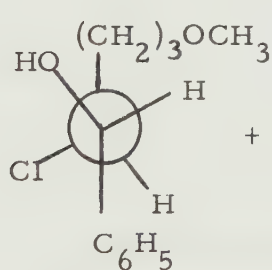
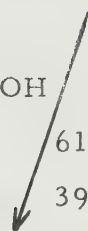
2.3 - STEREOCHIMIE DE L'ADDITION

Par action du bromure de phénylmagnésium sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne, BAKASSIAN (62) a isolé le phényl-5 chloro-4 pentanediol-1,5 18 en indiquant la formation d'un seul diastéréoisomère ($\delta_{H_5} = 4,95$ ppm ; $J_{H_5-H_4} = 5,4$ Hz) , sans préciser sa configuration.

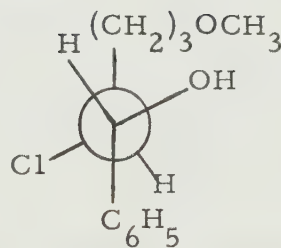


La stéréochimie de l'addition de l'organométallique sur le chloro-3 méthyl-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 1 ne peut être étudiée car la chlorhydrine linéaire 10 n'est pas isolée. Pour déterminer la configuration de ce composé 18 , nous avons préparé par d'autres voies les phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanol-1 19 érythro et thréo.

Les deux diastéréoisomères 19 érythro et thréo sont obtenus par réduction au moyen de l'isopropylate d'aluminium de la phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanone-1 20 ou par chloro-hydroxylation du méthoxy-5 phényl-1 pentène-1 21 trans.

20 $\text{H}^\ominus$ 70 % thréo30 % érythro21 ClOH 61 % érythro39 % thréo19 thréo

+

19 érythro

Les configurations des chlorhydrines 19 thréo et érythro sont établies par RMN et par l'étude de l'évolution stéréochimique de la réduction de la chlorocétone 20 et de la chlorohydroxylation du composé éthylénique 21.

Les travaux de SCHMID (88) et ROLSTON (89) relatifs à la résonance du proton H_1 de phényl-1 alcoxy-1 halogéno-2 propanes (tableau VI) montrent que :

$$\delta_{\text{H}_1} \text{ érythro} > \delta_{\text{H}_1} \text{ thréo}$$

$$J_{\text{H}_1-\text{H}_2}^{\text{ thréo}} > J_{\text{H}_1-\text{H}_2}^{\text{ érythro}}.$$

Tableau VI

Données RMN de composés du type $\text{C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{OR}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \underset{\text{X}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_3$

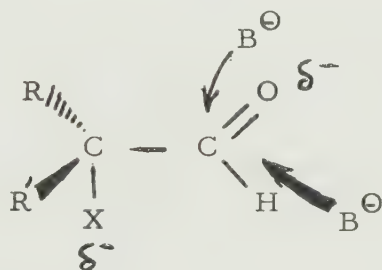
R	X	Isomère	Solvant	$J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ Hz	δ_{H_1} ppm	Réf.
H	Br	<u>érythro</u> <u>thréo</u>	CCl_4	3,0 7,5	5,36 5,15	(88)
COCH_3	Br	<u>érythro</u> <u>thréo</u>	CCl_4	5,5 8,0	- -	(88)
H	Cl	<u>érythro</u> <u>thréo</u>	DMSO-d_6	4,8 5,0	4,68 4,60	x
COCH_3	Cl	<u>érythro</u> <u>thréo</u>	CCl_4	5,4 7,3	5,81 5,69	(90)

x Préparé selon BODOT et coll. (91).

Ces observations permettent de différencier les deux diastéréoisomères érythro ($\delta_{\text{H}_1} = 4,83$ ppm ; $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 4,4$ Hz) et thréo ($\delta_{\text{H}_1} = 4,80$ ppm ; $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,5$ Hz) et d'attribuer la configuration thréo à celui obtenu par action du bromure de phénylmagnésium sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne.

Les configurations sont confirmées par l'étude de l'évolution stéréochimique de la réduction du composé 20 et la chlorohydroxylation du dérivé 21.

La forte induction asymétrique remarquée lors de l'action d'organométalliques, d'hydrures ou d'alcoolates sur les aldéhydes α -halogénés (92, 93, 94) ou de la réduction d' α -amino cétones (95) s'expliquait en admettant que l'aldéhyde α -halogéné, lors de l'attaque par le nucléophile, se trouve dans une conformation privilégiée. Les deux dipôles, carbonyle et liaison C - X, sont alors trans anti-parallèles, réduisant ainsi leur interaction ; l'attaque se produit préférentiellement, sinon exclusivement, par la face la plus dégagée.



KARATBASOS (96) et FELKIN (97, 98, 99) donnent une interprétation plus rationnelle. Selon FELKIN, l'oxygène du carbonyle doit être considéré comme un groupe peu encombrant ; d'autre part, les états de transition impliquent une disposition décalée des substituants du carbone asymétrique et de la nouvelle liaison carbone-hydrogène en cours de formation ; enfin, les états de transition les plus favorisés sont ceux pour lesquels l'ion hydrure et le chlore sont en position anti, car ils correspondent à une répulsion électrostatique minimale. On peut donc donner une représentation des conformations privilégiées des états de transition (schéma 3) en éliminant immédiatement le chemin réactionnel "3" pour des raisons électrostatiques évidentes.

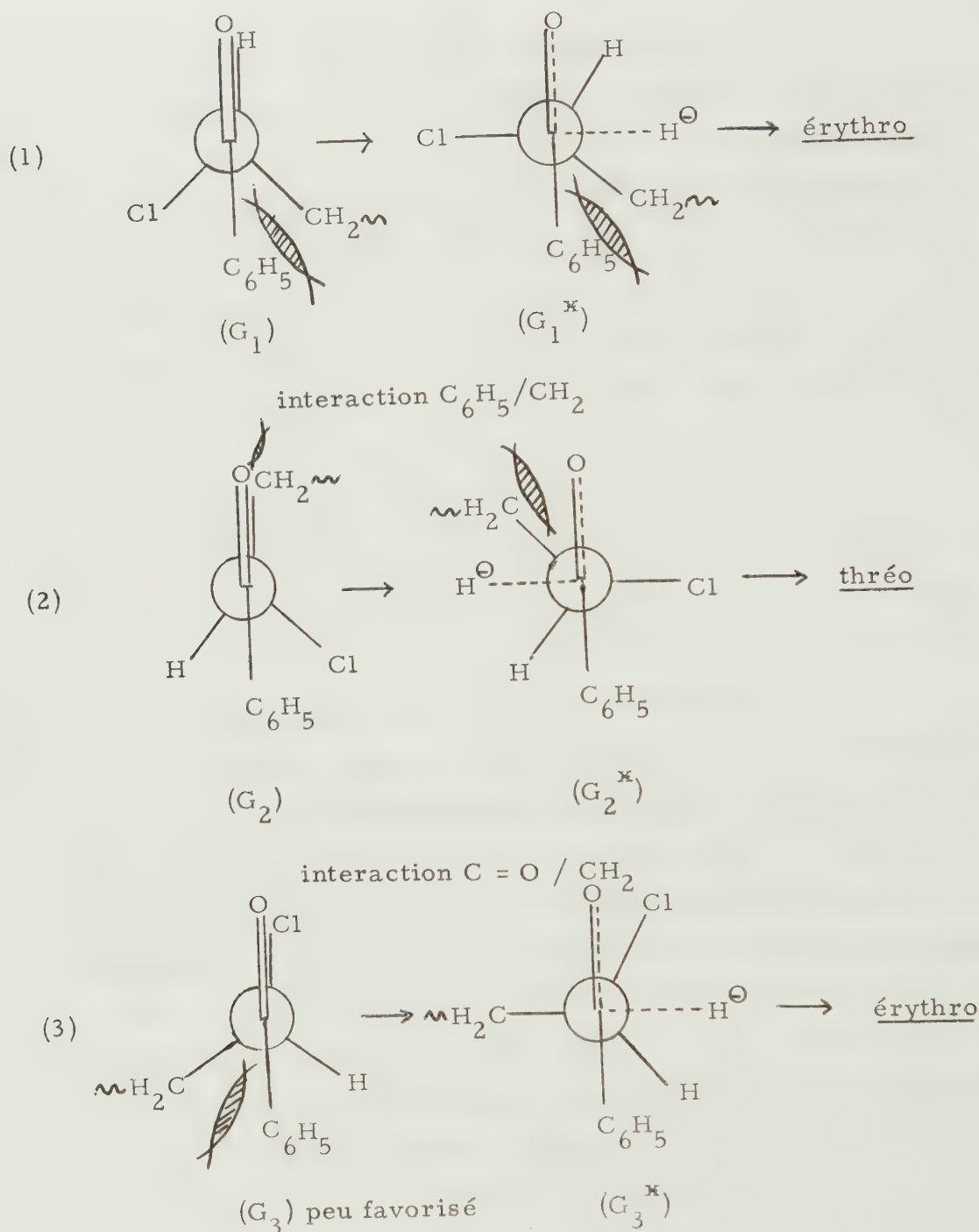
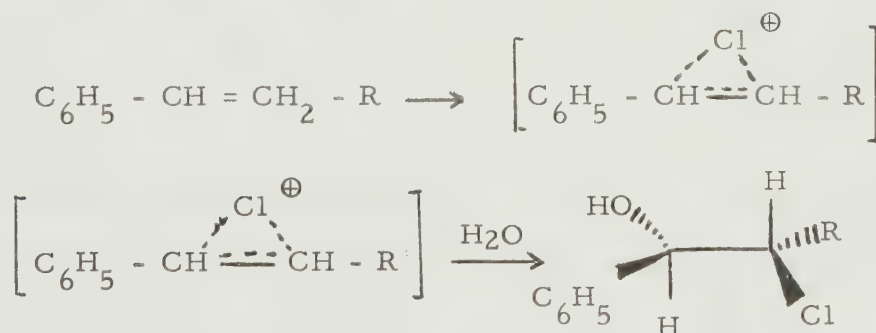


Schéma 3

Conformations privilégiées des α -chlorocétones et des états de transition correspondants.

La stéréosélectivité de la réduction dépend exclusivement des différences d'énergie entre les états de transition $G_1^{\ddagger}$ et $G_2^{\ddagger}$, lesquelles sont dues surtout aux interactions existant entre les groupes phényle et alkyle pour $G_1^{\ddagger}$, le groupe alkyle et l'oxygène du carbonyle pour $G_2^{\ddagger}$. On constate alors que le chemin réactionnel "2" conduisant au diastéréoisomère thréo est favorisé ; l'interaction étant beaucoup plus faible, par rapport au chemin réactionnel "1" qui conduit au diastéréoisomère érythro.

De même, la chlorohydroxylation du styrène et de ses homologues mono et diméthylés en β conduit selon BODOT et coll. (91) préférentiellement à l'isomère érythro. Il se forme (93) un intermédiaire "ion chloronium ponté" dont l'ouverture intervient par attaque nucléophile d'une molécule d'eau.



La formation d'un seul diastéréoisomère thréo lors de l'addition d'un nucléophile sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne s'explique de façon similaire (schéma 4).

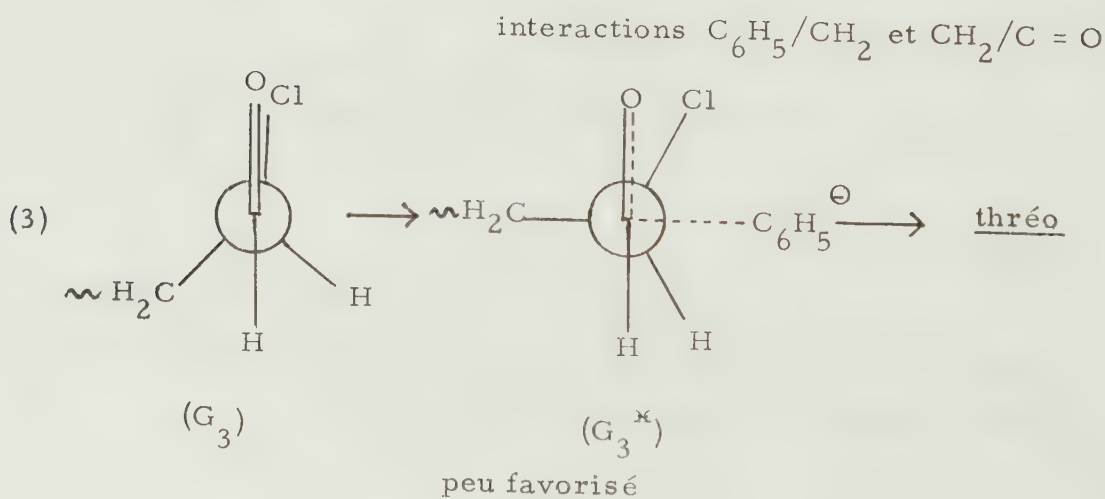
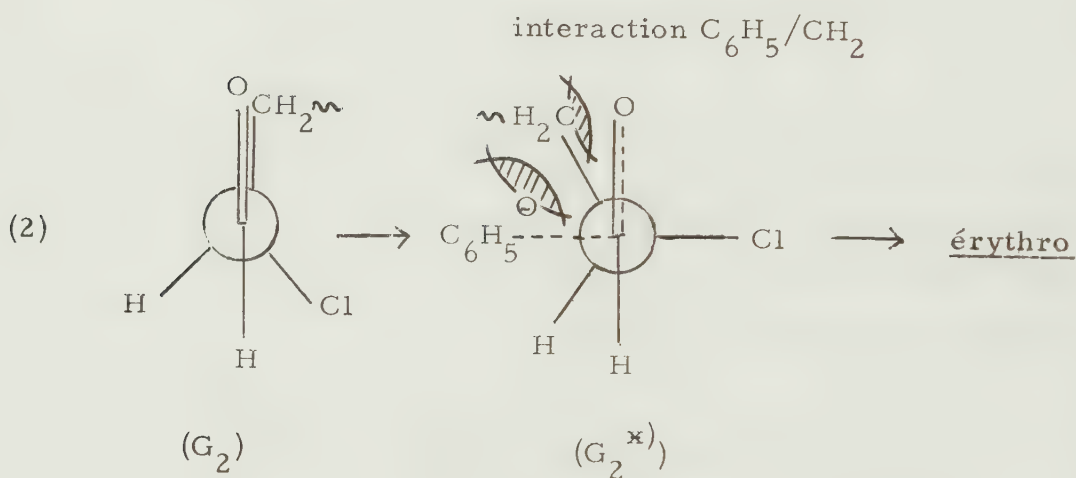
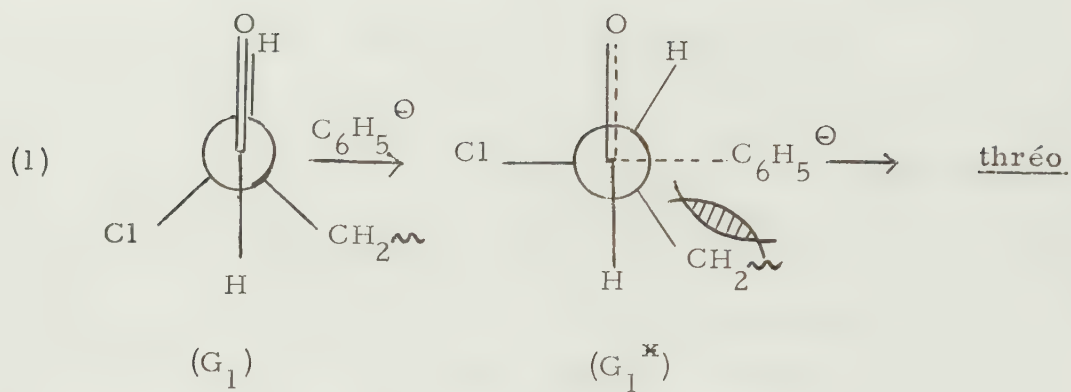


Schéma 4

Après avoir éliminé le chemin réactionnel "3" comme précédemment, on voit que :

- l'état de transition G_1^{X} comporte une interaction phényle-groupe alkyle.

- l'état de transition G_2^{X} comporte deux interactions phényle-groupe alkyle et groupe alkyle - oxygène du carbonyle.

L'état de transition le plus stable serait ainsi G_1^{X} , qui conduit à l'isomère thréo.

En conclusion, l'action des organomagnésiens mixtes sur le méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 1 suit un processus identique à celui déjà noté pour le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne :

- addition stéréosélective de l'organométallique sur le groupement carbonyle de la forme tautomère de la chlorhydrine pour donner une chlorhydrine 10 linéaire de configuration thréo.

- évolution de cette chlorhydrine 10 vers un aldol 12 ou un cétol 11 et addition de l'organométallique pour former les glycols 13 et 14 qui peuvent se déshydrater en tétrahydropyrannes substitués.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - ACTION DE REACTIFS IONIQUES

1.1 - HYDRURE DE SODIUM

On ajoute goutte à goutte , à température ordinaire, 30 g (0,2 mole) de chlorhydrine 1 ($R = CH_3$) , dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre, à une suspension de 5 g (0,2 mole) d'hydruure de sodium dans 100 cm³ d'éther anhydre. Après une agitation de deux heures, l'éther est éliminé et on récupère 5,7 g d'époxyde 2 ($R = CH_3$) . Rdt = 23 %.

Méthyl-3 époxy-2,3 tétrahydropyranne 2 ($R = CH_3$)

Liquide ; $Eb_3 = 25^\circ C$; $n_D^{25} = 1,440$.

IR (cm⁻¹)

$\nu_{C-O-C} = 1280 (f) , 1210 (f) , 1140 - 1120 (FF) , 1050 - 1000 (F) , 980 (F) , 900 (F) , 840 (F)$.

RMN (CDCl₃ , δ en ppm)

$\delta = 4,57 (s, 1, \underline{H_2}) ; 3,6 - 3,2 (m, 2, \underline{H_6}) ; 1,9 - 1,6 (m, 4, \underline{H_3} + \underline{H_4}) ; 1,26 (s, 3, \underline{CH_3})$.

1.2 - ALCOOLATES ET THIOLATES DE SODIUM

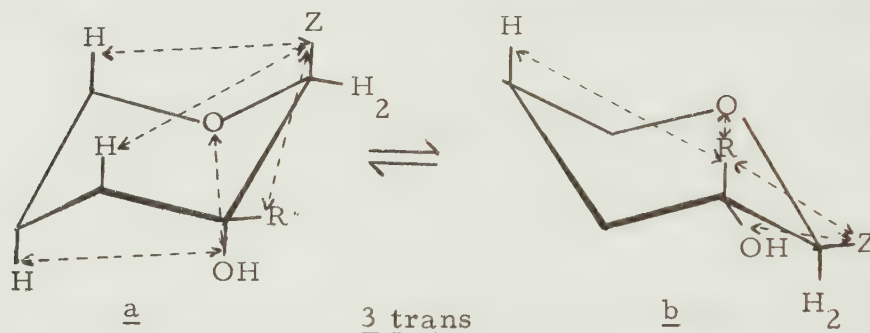
1.2.1. Action des alcoolates et thiolates sur la chlorhydrine 1 ($R = H, CH_3$)

Après obtention de l'alcoolate, glycolate, phénate, thiolate ou thiophénate à partir de 0,2 at/g de sodium (4,6 g) et 0,2 mole de phénol, thiol ou thiophénol dans 100 cm³ d'alcool absolu, on verse 0,1 mole de chlorhydrine 1 dissoute dans 100 cm³ d'alcool absolu.

Après quatre heures d'agitation, on chauffe à 60°C pendant une heure (sauf dans le cas de l'éthylthiolate). L'alcool est chassé, le résidu repris à l'eau, extrait à l'éther et distillé.

Les constantes physiques sont réunies dans le tableau VII et les données spectrales dans le tableau I .

Calcul "a priori" de ΔG entre les conformères 3 trans a et 3 trans b .



$$\Delta G = \left[R//H + R // e + R / Z + OH / Z + \text{effet anomère} \right] - \left[2 Z//H + OH//H + OH//e + R / Z \right]$$

En prenant les valeurs citées au chapitre I pour ces différentes interactions, on obtient :

pour $R = H$, $Z = SR'$ $\Delta G \simeq - 0,1 \text{ Kcal/mole}$
soit 45 % de conformère a.

pour $R = CH_3$ $\Delta G \simeq 1,6 \text{ Kcal/mole}$
ce qui correspond à 90 % de conformère a.

Tableau VII

Caractéristiques physiques des alkyl-3 hydroxy-3 alcoxy et
thioalkyl-2 tétrahydropyrannes 3 trans .

R	Z	Rdt %	Eb °C/ mmHg	n_D^{25}	F °C *	Formule	Analyse							
							C		H		S			
							Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	71	138/0,6	1,4780	-	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$	51,84	51,75	8,70	8,54				
CH_3	$\text{O}-\text{CH}_3$	53	79/15	1,4525	-	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$	57,51	57,69	9,65	9,77	-	-	-	-
CH_3	$\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	67	58/2	1,4452	-	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$	59,98	60,01	10,07	10,27	-	-	-	-
CH_3	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	58	124/3	1,5240	-	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$	69,21	69,24	7,74	7,78	-	-	-	-
CH_3	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$	61	143/2,5	1,5215	36	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$	70,24	70,49	8,16	8,34	-	-	-	-
CH_3	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-mCH}_3$	67	141/2,5	-	39	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$	70,24	70,30	8,16	8,05	-	-	-	-

CH ₃	O-C ₆ H ₄ -p-OC ₆ H ₃	10	15,7/14,5	1,5200	-	85	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	60,24	70,42	8,10	8,12	-
CH ₃	O-C ₆ H ₄ -p-OC ₆ H ₃	68	-	-	-	85	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,53	65,30	7,61	7,72	-
CH ₃	O-C ₆ H ₄ -o-OC ₆ H ₃	57	-	-	-	69	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,53	65,91	7,61	7,61	-
H	SC ₂ H ₅ ^{xx}	60	déc.	1,5200	-	-	C ₇ H ₁₄ O ₂ S	-	-	-	-	-
H	SC ₆ H ₅	70	150/1	1,5655	-	-	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S	62,82	62,65	6,71	6,75	15,25 15,07
CH ₃	SC ₂ H ₅	62	118/15	1,5010	-	-	C ₈ H ₁₆ O ₂ S	53,29	54,21	8,94	8,92	17,78 18,06
CH ₃	SC ₆ H ₅	65	147/1	1,5760	-	-	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ S	64,24	64,33	6,92	6,92	14,29 15,18

x Recristallisation dans un mélange eau- éthanol.

xx Composé instable.

Acétoxy-3 éthoxy-2 méthyl-3 tétrahydropyranne trans

Préparé à partir de 3 trans ($R = CH_3, Z = OC_2H_5$)

par action du mélange pyridine - anhydride acétique. Rdt = 40 %.

Liquide ; $Eb_{15} = 95^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4372$.

Analyse $C_{10}H_{18}O_4$: Calc. % : C 59,38 H 8,97.
Tr. : 59,38 8,84.

IR (cm^{-1})

$\nu_{C=O} = 1740$ (FF) ; $\nu_{C-O-C} = 1170$ (f), 1120 (F) , 1070 (F) ,
1040 (m) .

RMN ($CDCl_3$, δ en ppm)

$\delta = 4,81$ (s, 1, H_2) ; 3,9 - 3,3 (m, 2, $H_6 + CH_2 - CH_3$) ;
2,2 - 1,3 (m, 6, $H_4 + H_5$) ; 2,02 (s, 3, $OCOCH_3$) ; 1,43 (s, 3,
 $\begin{array}{c} C - CH_3 \\ | \\ OCOCH_3 \end{array}$) ; 1,20 (t, 3, $CH_2 - CH_3$).

Acétoxy-3 thiophényl-2 tétrahydropyranne trans

Préparé à partir de 3 trans ($R = H, Z = SC_6H_5$)

par action du mélange anhydride acétique - pyridine. Rdt = 80 %.

Liquide ; $Eb_{1,5} = 137^\circ C$; $n_D^{25} = 1,5578$

Analyse $C_{13}H_{16}O_3S$: Calc. % : S 12,71
Tr. : 12,92.

IR (cm^{-1})

$\nu_{C=O} = 1730$ (F) ; $\nu_{C-O-C} = 1130$ (m) , 1090 (F) , 1070 (F) ,
1045 (F) , 1025 (m) , 1010 (m) ; $\nu_{C-S-C} = 770$ (m).

RMN (δ en ppm , CDCl_3)

δ = 7,60 - 7,15 (m, 5, C_6H_5) ; 5,22 (d, 1, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3,8 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}_2}$) ;
 4,95 (m, 1, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,6 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}_3}$) ; 4,2 - 3,4 (m, 2, $\underline{\text{H}_6}$) ;
 2,08 (s, 3, OCOCH_3) ; 2,2 - 1,5 (m, 4, $\underline{\text{CH}_2}$).

1.2.2. Action de l'éthylate de sodium sur le méthyl-3
époxy-2,3 tétrahydropyranne 2 ($\text{R} = \text{CH}_3$)

On ajoute goutte à goutte 0,04 mole (5g) d'époxyde 2 ($\text{R} = \text{CH}_3$) à une solution de 0,06 at/g (1,4 g) de sodium dans 100 cm^3 d'alcool absolu. Après les traitements habituels , on obtient le méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 3 trans ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{OC}_2\text{H}_5$) . Rdt = 64 %.

1.2.3 . Synthèse des méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahy-
dropyrannes 3 cis et trans ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{OC}_2\text{H}_5$)

Le mélange d'isomères cis + trans du méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 3 ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{OC}_2\text{H}_5$) est préparé selon (6) par chauffage dans l'alcool éthylique du méthyl-3 tétrahydropyranne diol-2,3 7 ($\text{R} = \text{CH}_3$) . Rdt = 40 %.

Les deux isomères sont séparés en C.P.V. sur une colonne Carbowax 20 M à 30 % sur chromosorb W 45/60 Mesh de 6 m à 180°C .

Méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 3 cis
 ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{OC}_2\text{H}_5$)

Solide ; $\text{F} = 39^\circ\text{C}$.

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$: Calc. % : C 59,98 H 10,07
 Tr. : 60,18 10,17.

RMN (CDCl_3 , δ en ppm)

$\delta = 4,36$ (s, 1, $\underline{\text{H}}_2$) ; $1,26$ (s, 3, $\underline{\text{CH}}_3$) .

(C_6D_6 en ppm)

$\delta = 4,14$ (s, 1, $\underline{\text{H}}_2$) ; $1,24$ (s, 3, $\underline{\text{CH}}_3$) .

1.2.4. Thermolyse des thioalkyl-2 hydroxy-3 tétrahydro- pyranes .

La distillation de 3 trans ($\text{R} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{SR}'$) à 80°C ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$) ou 150°C ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) , sous une pression de 15 mmHg conduit au thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 5 , dont les données spectrales et physiques sont réunies dans les tableaux III et VIII.

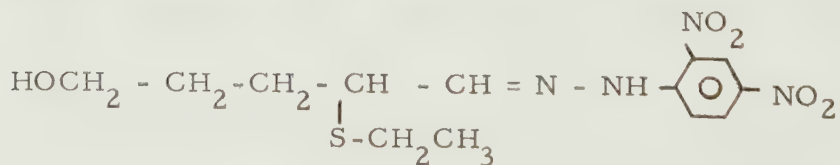
2,4 D.N.P.H. de 5 ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$)

Solide ; cristaux orangés ; $\text{F} = 115^\circ\text{C}$ (alcool).

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$: Calc. % : N 16,37

Tr. : 16,38.

RMN ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ en ppm



$\delta = 7,98$ (d, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7,5 \text{ Hz}$, 1 , $\underline{\text{CH}} = \text{N}$) ; $4,05 - 3,60$ (m, 3, $\underline{\text{CHS}} + \underline{\text{CH}}_2\text{O}$) ; $2,61$ (q, 3, $\underline{\text{CH}}_2 - \text{S}$) ; $1,25$ (t, 3, $\underline{\text{CH}}_3$) .

Tableau VIII

Caractéristiques physiques des thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyrannes 5

Composé <u>5</u>	Rdt %	Eb°C/ mmHg	n_D^{25}	Formule	Analyse			
						C %	H %	S %
$R' = C_2H_5^*$	60	87/15	1,5100	$C_7H_{12}OS$	Calc.	58,29	8,39	22,23
					Tr.	58,37	8,33	22,20
$R' = C_6H_5$	70	160/15	1,5950	$C_{11}H_{12}OS$	Calc.	68,70	6,29	16,68
					Tr.	68,58	6,42	16,39

* BALDWIN et BROWN (67) donnent : $Eb_8 = 57^\circ C$; $n_D^{28} = 1,5061$.

1.2.5. Thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes 6 cis et trans

Le chauffage en milieu alcoolique, en présence d'une trace d'acide chlorhydrique, de l'hydroxy-3 thioalkyl-2 tétrahydropyranne 3 trans ($R = H$, $Z = SR'$) (méthode A) ou du thioalkyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne 5 (méthode B) conduit au thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne 6 cis + trans. Dans le cas où $R' = R'' = C_2H_5$, les deux isomères sont séparés par C.P.V. préparative sur Carbowax 20 M à 30 % de 6 m, à $160^\circ C$.

Les données spectrales et physiques de ces composés sont réunies dans les tableaux IV et IX.

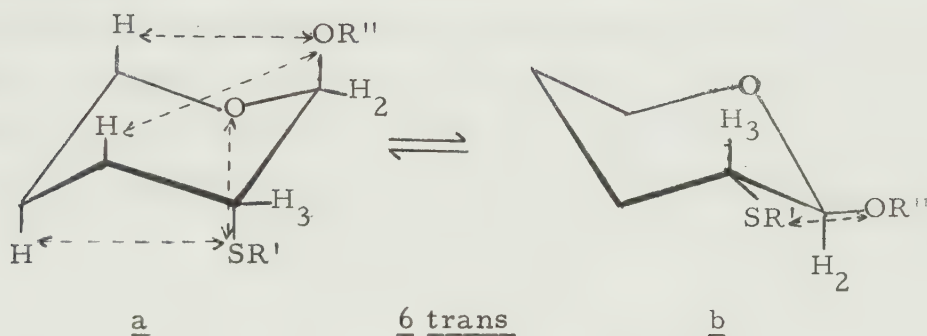
Tableau IX

Caractéristiques physiques des thioalkyl-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes 6

Composé <u>6</u>		Rdt %		% Isomère	Eb° C/ mmHg	²⁵ n _D	Formule	Analyse					
R'	R''	A	B					C		H		S	
								Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
C ₂ H ₅	CH ₃	-	60	<u>cis</u> 45 <u>trans</u> 55	55/1	1,4835	C ₈ H ₁₆ O ₂ S	en accord avec (67)					
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	70	58	<u>cis</u> 47 <u>trans</u> 53	117/15	1,4762 1,4776	C ₉ H ₁₈ O ₂ S C ₉ H ₁₈ O ₂ S	56,80 56,80	56,85 57,63	9,53 9,53	9,40 9,52	16,85 16,85	16,94 17,15
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	64	60	<u>cis</u> 30 <u>trans</u> 70	134/15	1,5545	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ S	65,50	65,43	7,61	7,53	13,45	13,87

Calcul "a priori" de ΔG entre les conformères 6 a et 6 b
pour chaque isomère

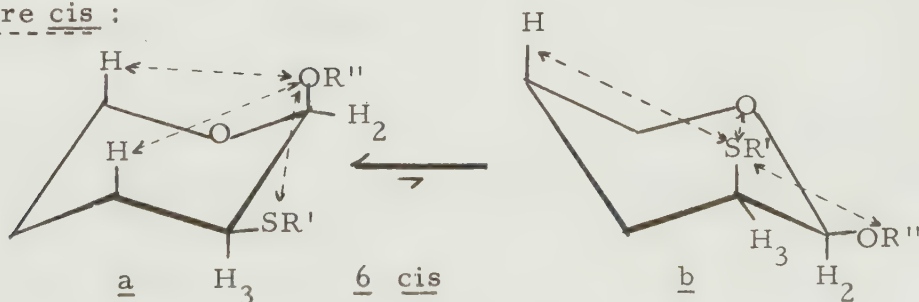
- Isomère trans :



$$\Delta G = \left[\text{SR}' / \text{OR}'' + \text{effet anomère} \right] \\ - \left[\text{SR}' // \text{H} + \text{SR}' // \text{e} + 2 \text{OR}'' // \text{H} \right]$$

soit $\Delta G \simeq -0,2 \text{ Kcal/mole}$, ce qui correspond à 45 % de
conformère a.

- Isomère cis :



$$\Delta G = \left[\text{SR}' // \text{H} + \text{SR}' // \text{e} + \text{SR}' / \text{OR}'' + \text{effet anomère} \right] \\ - \left[2 \text{OR}'' // \text{H} + \text{OR}'' / \text{SR}' \right]$$

soit $\Delta G \simeq 1,3 \text{ Kcal/mole}$, ce qui correspond à 90 % de
conformère a.

1.3 - SOUDE1.3.1. Saponification de la chlorhydrine 1 (R = CH₃)

Une solution de 3g (0,075 mole) de soude dans 30 cm³ d'eau est additionnée lentement à 10 g (0,066 mole) de chlorhydrine 1 (R = CH₃) et 20 cm³ d'eau. Après avoir neutralisé par l'acide chlorhydrique N et éliminé l'eau sous vide, le résidu est repris à l'alcool absolu. L'élimination du solvant donne le diol 7 (R = CH₃) sous forme d'une huile indistillable. Rdt brut = 92 %.

1.3.2. Acétylation du diol 7 (R = CH₃)

Le diol 7 est acétylé par le mélange pyridine-anhydride acétique à 0°C. Rdt = 20 %.

Méthyl-3 diacétoxy-2,3 tétrahydropyranne 8 (R = CH₃)

Liquide ; Eb₁ = 110°C ; n_D²⁵ = 1,4500.

Analyse C ₁₀ H ₁₆ O ₅ :	Calc. % :	C 55,54	H 7,46
	Tr. :	55,35	7,64.

IR (cm⁻¹)

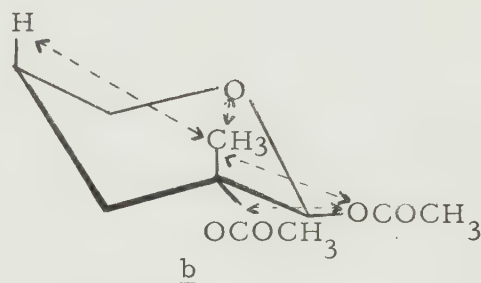
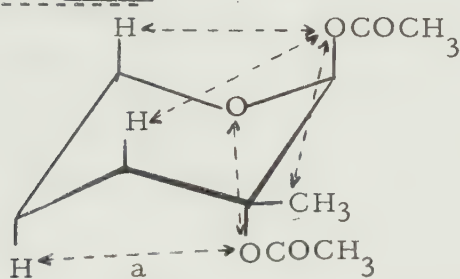
$\nu_{C=O}$ = 1755 (FF) , 1740 (FF) ; ν_{C-O-C} = 1230 (F) , 1110 (m) , 1010 (m) .

RMN :

Voir partie théorique.

Calcul "a priori" de ΔG entre les conformères 4 a et 4 b pour chaque isomère.

- Isomère trans :

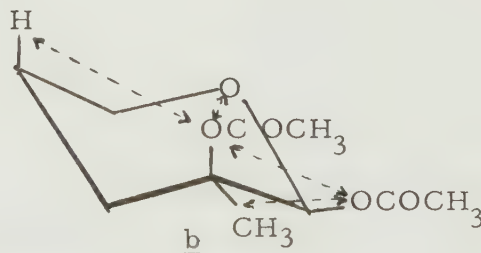
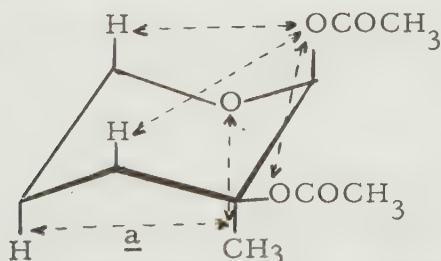


$$\Delta G = \left[\text{CH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{e} + \text{OCOCH}_3/\text{OCOCH}_3 + \text{effet anomère} \right] \\ - \left[3 \text{OCOCH}_3//\text{H} + \text{OCOCH}_3//\text{e} + \text{CH}_3/\text{OCOCH}_3 \right]$$

En prenant les valeurs citées au chapitre I pour ces différentes interactions, on obtient :

$\Delta G = 1,7 \text{ Kcal/mole}$, ce qui correspond à 95 % de conformère a.

- Isomère cis :



$$\Delta G = \left[\text{OCOCH}_3//\text{H} + \text{OCOCH}_3//\text{e} + \text{OCOCH}_3/\text{OCOCH}_3 \right. \\ \left. + \text{OCOCH}_3/\text{CH}_3 + \text{effet anomère} \right] \\ - \left[2 \text{OCOCH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{e} + \text{OCOCH}_3/\text{OCOCH}_3 \right]$$

En prenant les valeurs citées au chapitre I, on obtient :

$\Delta G = 0,1 \text{ Kcal/mole}$, ce qui correspond à 54 % de conformère a.

1.4 - CYANURE DE SODIUM

Une solution de 7,5 g (0,05 mole) de chlorhydrine 1 ($R = CH_3$) dans 50 cm³ d'éther est ajoutée à une suspension de 7,5 g (0,15 mole) de cyanure de sodium dans 50 cm³ d'éther. Après une agitation de 48 heures, la solution est filtrée, lavée à l'eau et séchée. Le solvant est éliminé et le résidu distillé. Rdt = 51 %.

Méthyl-2, δ -valerolactone 9 ($R = CH_3$)

Liquide ; $Eb_{15} = 113^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4695$.

La littérature (100, 101) donne $Eb_{10} = 99^\circ C$ et $Eb_{16} = 116^\circ C$.

Analyse $C_6H_{10}O_2$: Calc. % : C 63,13 H 8,83
Tr. : 63,09 9,06.

IR (cm⁻¹)

$\nu_{C=O} = 1735$ (FF) ; $\nu_{C-O-C} = 1160$ (F) , 1090 (m) , 1030 (m) .

FALBE et coll. (100) donne $\nu_{C=O} = 1730 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (C_6D_6 , δ en ppm)

$\delta = 3,78$ (t, $J_{H_5-H_4} = 6 \text{ Hz}$, 2, $\underline{CH_2-O}$) ; 2,4 - 1,8 (m, 1, $\underline{H_2}$) ;
1,7 - 1,0 (m, 4 , $\underline{CH_2}$) ; 1,07 (d, $J_{CH_3-H_2} = 6,3 \text{ Hz}$, 3, $\underline{CH_3}$)
en accord avec (102): δCH_3 ($CDCl_3$) = 1,22 ppm.

1 - ACTION DES ORGANOMAGNESIENS MIXTES

2.1 - ACTION DU BROMURE DE PHENYLMAGNESIUM SUR 1

(R = CH₃).

On ajoute lentement 0,1 mole de 1 (R = CH₃) dans 100 cm³ d'éther anhydre, au réactif de Grignard préparé à partir de 0,4 at/g de magnésium (10 g) et 0,3 mole de bromobenzène dans 200 cm³ d'éther anhydre. Après une agitation de quatre heures, on hydrolyse par une solution de 0,6 molé de chlorure d'ammonium (35 g) dans 250 cm³ d'eau.

La couche étherée est décantée et les eaux-mères sont reprises à l'éther. Après lavage à l'eau et élimination du solvant et de la chlorhydrine 1 n'ayant pas réagi par distillation, on obtient deux fractions :

1ère fraction : Eb_{1,5} = 160 - 180°C

2ème fraction : Eb_{1,5} = 220 - 230°C

La deuxième fraction, traitée par un mélange chloroforme - hexane (70 - 30), laisse précipiter le diol 14. Les autres produits sont séparés en chromatographie en phase vapeur préparative sur une colonne Silicone Rubber SE 52 à 30 % de 3m, à la température de 200°C.

Diphényl-2,2 méthyl-3 tétrahydropyranne 15

Solide ; Eb_{1,5} = 175 - 176°C ; n_D²⁵ = 1,5770 ; F = 62°C (alcool).

Analyse C₁₈H₂₀O : Calc. % : C 85,67 H 7,99 O 6,34
Tr. : 85,56 7,87 6,27.

IR (KBr cm^{-1})

$\nu_{\text{CH aromatique}} = 3070 \text{ (f)} , 3050 \text{ (f)} , 3010 \text{ (f)} ;$

$\nu_{\text{C} = \text{C aromatique}} = 1600 \text{ (f)} , 1490 \text{ (m)} , 1450 \text{ (m)} ;$

$\nu_{\text{C} - \text{O} - \text{C}} = 1095 \text{ (m)} , 1075 \text{ (m)} , 1065 \text{ (m)} , 1045 \text{ (F)} , 1020 \text{ (m)} ;$

$\delta_{\text{monosubstitution aromatique}} = 770 \text{ (m)} , 750 \text{ (m)} , 700 \text{ (F)} .$

RMN (CDCl_3 , δ en ppm)

$\delta = 7,50 - 6,80 \text{ (m, 10 , } \underline{\text{C}_6\text{H}_5}) ; 3,70 \text{ (t, 2, } \underline{\text{H}_6}) ; 2,20 - 1,50 \text{ (m, 5, } \underline{\text{H}_3} + \underline{\text{H}_4} + \underline{\text{H}_5}) ; 0,82 \text{ (d, 3, } \underline{\text{CH}_3}) .$

Diphényl-5,5 méthyl-4 pentène-4 ol-1 16

Liquide ; $\text{Eb}_{1,5} = 220 - 225^\circ\text{C} ; n_{\text{D}}^{25} = 1,5845 .$

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O} : \text{Calc. } \% : \text{C } 85,67 \quad \text{H } 7,99$

Tr. : 85,41 8,14.

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{OH}} = 3350 \text{ (FF)} ; \nu_{\text{C-H aromatique}} = 3070 \text{ (f)} , 3040 \text{ (f)} , 3010 \text{ (f)} ;$

$\nu_{\text{C} = \text{C aromatique}} = 1600 \text{ (f)} , 1500 \text{ (m)} ; \delta_{\text{C} - \text{OH}} = 1080 \text{ (m)} ,$

$1060 \text{ (m)} , 1035 \text{ (m)} ; \delta_{\text{monosubstitution aromatique}} = 765 \text{ (F)} , 705 \text{ (F)} .$

RMN (CDCl_3 , δ en ppm)

$\delta = 7,15 \text{ (s, 10 , } \underline{\text{C}_6\text{H}_5}) ; 3,43 \text{ (t, 2, } \underline{\text{CH}_2} - \text{OH}) ; 2,30 - 1,40 \text{ (m, 4, } \underline{\text{CH}_2} - \underline{\text{CH}_2}) ; 1,77 \text{ (s, 3, } \underline{\text{CH}_3}) .$

Diphényl-1,2 méthyl-2 pentanediol-1,5 14

Solide ; $\text{F} = 113^\circ\text{C}$ (chloroforme - hexane 70/30).

Analyse $C_{18}H_{22}O_2$: Calc. % : C 79,96 H 8,20 O 11,84
 Tr. : 79,94 8,18 11,92.

IR (KBr cm^{-1})

$\nu_{O-H} = 3200$ (FF) ; $\nu_{CH \text{ aromatique}} = 3080$ (f) , 3050 (f) , 3010 (f) ;
 $\nu_{C=C \text{ aromatique}} = 1600$ (f) , 1490 (m) , 1445 (m) ; $\nu_{C-OH} = 1075$ (f) ,
 1055 (F) , 1010 (F) ; $\delta_{\text{monosubstitution aromatique}} = 770$ (F) ,
 765 (F) , 700 (F) .

RMN (DMSO d_6 , δ en ppm)

$\delta = 7,15$ (s, 10, C_6H_5) ; 5,30 (d, 1, $J_{OH-H_5} = 4,2$ Hz , $CH - OH$) ;
 4,62 (d, 1 , $J_{H_5-OH} = 4,2$ Hz , $CH - OH$) ; 4,30 (t, 1,
 $J_{OH-H_1} = 5,1$ Hz , $CH_2 - OH$) ; 3,50 - 3,10 (m, 2, $CH_2 - OH$) ;
 2,10 - 1,60 (m, 2, H_3) ; 1,40 - 0,90 (m, 2, H_2) ; 1,17 (s, 3, CH_3).

Les pourcentages relatifs de 14 , 15 et 16 ont été mesurés par chromatographie en phase vapeur analytique sur une colonne Silicone Rubber SE 52 sur Chromosorb W à 20 % de longueur 2 m , diamètre 1/4 de pouce, température de 200°C , débit d'hydrogène de 3,6 l/h.

2.2 - CYCLISATION DU DIPHENYL-5,5 METHYL-4 PENTENE-4 OL-1 16

Le chauffage de l'alcool éthylénique 16 au bain-marie en présence d'acide sulfurique à 25 % pendant six heures, selon COLONGE et coll. (103) , conduit au diphényl-2,2 méthyl-3 tétrahydro-pyranne 15 . Rdt = 60 %.

2.3 - CYCLODESHYDRATATION DU DIPHENYL-1,2 METHYL-2
PENTANE DIOL-1,5 14

Le diol 14 chauffé au bain-marie en présence d'acide sulfurique 5N , selon BUB et WITTIG (104) donne le diphényl-2,3 méthyl-3 tétrahydropyranne 17 . Rdt = 65 %.

Diphényl-2,3 méthyl-3 tétrahydropyranne 17

Solide ; Eb_{1,5} = 175 - 180°C ; n_D²⁵ = 1,5720 ; F = 43°C .

Analyse C₁₈H₂₀O : Calc. % : C 85,67 H 7,99 O 6,34
Tr. : 85,73 7,78 6,30.

IR (KBr cm⁻¹)

$\nu_{\text{C-H aromatic}}$ = 3070 (f) , 3050 (f) , 3010 (f) ;

$\nu_{\text{C=C aromatic}}$ = 1600 (f) , 1490 (m) , 1450 (m) ;

$\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1100 (F) , 1045 (F) ; $\delta_{\text{monosubstitution aromatic}}$ = 750 (F) ,
705 (F) .

RMN (CDCl₃, δ en ppm)

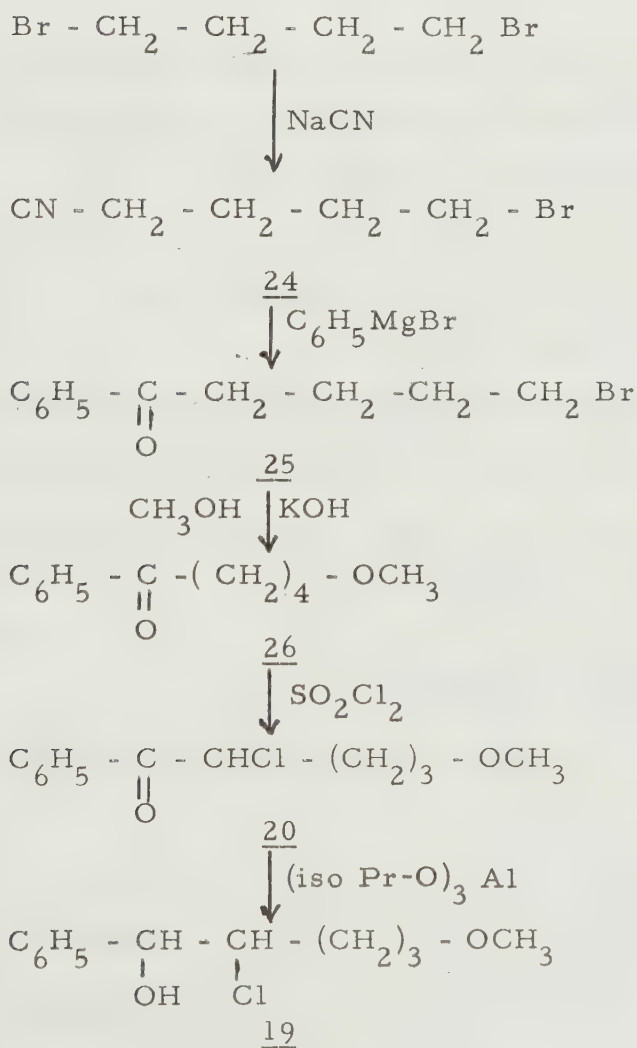
δ = 7,20 - 7,00 (m, 10 , C₆H₅) ; 4,00 - 3,60 (m, 1, H₆ axial) ;

3,91 (s, 1, H₂) ; 3,00 - 2,70 (m, 1, H₆ équatorial) ; 2,20 - 1,50
(m, 4, H₄ + H₅) ; 1,17 (s, 3, CH₃).

2.4 - SYNTHESE DU PHENYL-1 CHLORO-2 METHOXY-5
PENTANOL-1 19

2.4.1. A partir de la phényl-1 chloro-2 méthoxy-5
pentanone-1 20

On a utilisé la suite de réactions :



a) Préparation du bromo-4 valeronitrile 24

Le nitrile 24 est obtenu par action du cyanure de sodium sur le dibromo-1,4 butane selon LEONARD et WILDMANN (105). Rdt = 40 %.

Liquide ; $Eb_{15} = 112^{\circ}C$; $n_D^{25} = 1,4790$ en accord avec (105).

b) Préparation de la phényl-1 bromo-5 pentanone-1 25

L'action du bromure de phénylmagnésium sur le bromo-4 valeronitrile 24 selon CONANT et coll. (106), conduit à la **δ** bromo cétone 25 . Rdt = 70 %.

Solide ; $F = 61^{\circ}C$ en accord avec NORMANT (107).

c) Préparation de la phényl-1 méthoxy-5 pentanone-1 26

Par action de la potasse méthanolique sur la phényl-1 bromo-5 pentanone-1 25 à ébullition , on obtient la phényl-1 méthoxy-5 pentanone-1 26 . Rdt = 30 %.

Phényl-1 méthoxy-5 pentanone-1 26

Liquide ; $Eb_{15} = 160^{\circ}C$; $n_D^{25} = 1,5148$ en accord avec NORMANT (107).

IR (cm^{-1})

ν = CH aromatique = 3070 (f) , 3050 (f) , 3020 (f) ;

$\nu_{C=C}$ aromatique = 1600 (m) , 1580 (f) , 1400 (m) ; $\nu_{C=O}$ = 1680 (F) ;

ν_{C-O-C} = 1120 (F) ; **δ** monosubstitution aromatique = 760 (m) , 690 (m) .

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 8,0 - 7,8$ (m, 2, C_6H_5 en α de $\text{C}=\text{O}$) ; $7,5 - 7,3$ (m, 3, C_6H_5) ;
 $3,28$ (t, 2, $\text{CH}_2 - \text{O} -$) ; $3,18$ (s, 3, $\text{O}-\text{CH}_3$) ; $2,82$ (t, 2, $\text{C}=\text{O} - \text{CH}_2$) ;
 $1,9 - 1,4$ (m, 4, $-\text{CH}_2 -$) .

2,4 D.H.P.H. : F = 139°C (éthanol)

d) Préparation de la phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanone-1 20

Selon la méthode de FIERENS (108) 5g (0,026 mole) de cétone 26 sont placés dans un tricol de 100 cm^3 avec 50 cm^3 de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est porté, sous forte agitation, à 40°C . 4g (0,03 mole) de chlorure de sulfuryle sont ajoutés goutte à goutte ; après lavage de la solution à l'eau et séchage sur chlorure de calcium, on obtient 3,2 g de chlorocétone 20. Rdt = 76 %.

Phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanone-1 20

Liquide ; $\text{Eb}_{0,3} = 125^\circ\text{C}$; $n_D^{25} = 1,5295$.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$: Calc. % : C 63,57 H 6,67 Cl 15,64
 Tr. : 64,08 6,68 15,44.

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{CH aromatique}} = 3070$ (f), 3050 (f), 3010 (f) ;
 $\nu_{\text{C}=\text{C aromatique}} = 1600$ (m), 1580 (f), 1450 (m) ; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1690$ (F) ;
 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}} = 1120$ (F) ; $\delta_{\text{monosubstitution aromatique}} = 790$ (f) ,
 690 (f) ; $\nu_{\text{C}-\text{Cl}} = 765$ (f).

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 8,1 - 7,8$ (m, 2, C_6H_5 en α de $\text{C}=\text{O}$) ; $7,6 - 7,2$ (m, 3, C_6H_5) ;
 $5,12$ (t, 1, CHCl) ; $3,33$ (t, 2, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ; $3,13$ (s, 3, OCH_3) ;
 $2,30 - 1,50$ (m, $-\text{CH}_2$) .

e) Réduction de la chlorocétone 20

On chauffe à reflux 11,3 g (0,05 mole) de chlorocétone 20, 21 g (0,1 mole) d'isopropylate d'aluminium et 100 cm³ d'alcool isopropylique durant neuf heures selon STEVENS et coll. (109). Après avoir éliminé l'alcool isopropylique sous vide partiel, le résidu est hydrolysé par une solution de glace et d'acide sulfurique dilué ; la phase organique est extraite à l'éther, la solution éthérée lavée à l'acide dilué, à l'eau, au carbonate de potassium, puis à l'eau. Par distillation, on obtient 19 (70 % de thréo et 30 % d'érythro). Rdt = 45 %.

Phényl-1 chloro-2 méthoxy-5 pentanol-1 19

Liquide ; $\text{Eb}_{1,5} = 152 - 3^\circ\text{C}$; $n_D^{25} = 1,5275$.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Cl}$: Calc. % : Cl 15,50

Tr. : 15,40.

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{OH}} = 3400$ (f) ; $\nu_{\text{C-H aromatique}} = 3080$ (f) , 3060 (f) , 3020 (f) ;

$\nu_{\text{C=C aromatique}} = 1600$ (f) , 1500 (f) , 1450 (m) ;

$\nu_{\text{C-O-C}} = 1120$ (f) ; $\nu_{\text{C-Cl}} = 770$ (f) , 690 (f) ;

$\delta_{\text{monosubstitution aromatique}} = 760$ (f) , 700 (m) .

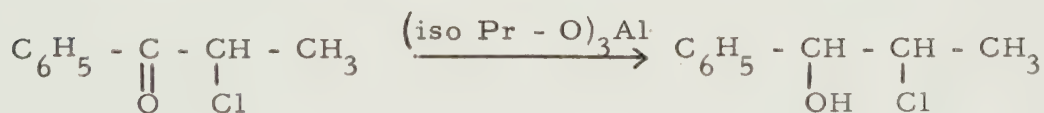
RMN (CD_3COCD_3 , δ en ppm)

$\delta = 7,4 - 7,1$ (m, 5, C_6H_5) ; $4,83$ (d, 1, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 4,4$ Hz, $\text{CH}-\text{OH}$, isomère érythro) ; $4,80$ (d, 1, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,5$ Hz, $\text{CH}-\text{OH}$, isomère thréo) ; $4,3 - 3,9$ (m, 1, CHCl) ; $3,26$ (t, 2, $-\text{CH}_2-\text{O}$) ; $3,15$ (s, 3, $\text{O}-\text{CH}_3$) ; $2,1 - 1,4$ (m, 4, CH_2).

2.4.2. A partir du méthoxy-5 phényl-1 pentène-1 21 trans

On ajoute goutte à goutte $6,5$ g ($0,037$ mole) d composé éthylénique 21 trans préparé selon BAKASSIAN (62) et 25 cm^3 d'eau de Javel à une solution de $7,5$ g de KH_2PO_4 dans 100 cm^3 d'eau, le tout refroidi à 0°C . On laisse agiter 24 heures et l'excès d'eau de Javel est détruit par du bisulfite ; après les traitements habituels, on obtient $3,5$ g de composé 21 trans n'ayant pas réagi et $1,8$ g de chlorhydrine 19 (61 % d'érythro et 39 % de thréo). Rdt = 47 %.

2.5 - SYNTHESE DU PHENYL-1 CHLORO-2 PROPANOL-1 27



27

Obtenu selon BODOT et coll. (91) . Rdt = 52 %.

Phényl-1 chloro-2 propanol 27 (thréo 71 % + érythro 29 %).

Liquide ; $\text{Eb}_{0,5} = 87^\circ\text{C}$ en accord avec (91).

RMN (DMSO d_6 , δ en ppm)

$\delta = 7,3$ (m, 5, C_6H_5) ; $4,68$ (d, 1, 29 % érythro, $J_{H_1-H_2} = 4,8$ Hz, $\underline{CH} - OH$) ; $4,60$ (d, 1, 71 % thréo, $J_{H_1-H_2} = 5,0$ Hz, $\underline{CH} - OH$) ; $4,25$ (q, 1, $\underline{CH} Cl$) ; $1,38$ (d, 3, 29 % érythro, $\underline{CH}_3$) ; $1,33$ (d, 3, 71 % thréo, $\underline{CH}_3$).

DEUXIEME CHAPITRE

ACTION DES DERIVES AZOTES

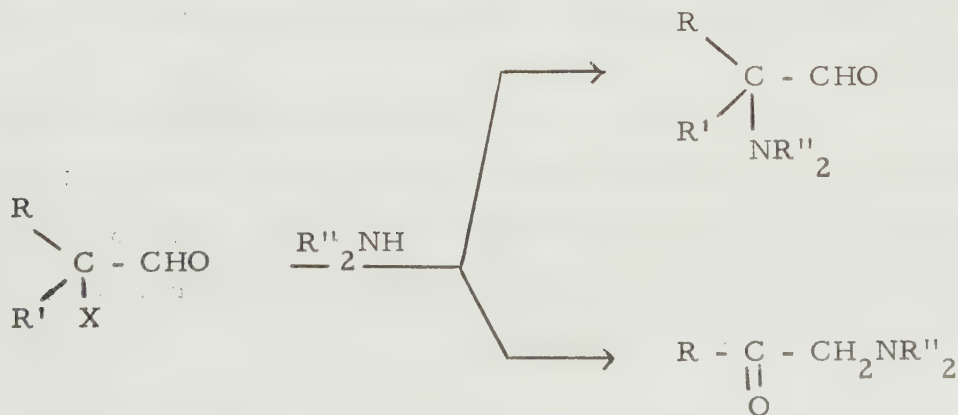
PARTIE THEORIQUE

Ce chapitre est consacré à l'action des amines primaires (aniline et phénylhydrazine) et des amines secondaires (pipéridine et morpholine) sur la chlorhydrine du méthyl-3 dihydro-5,6 γ -pyranne.

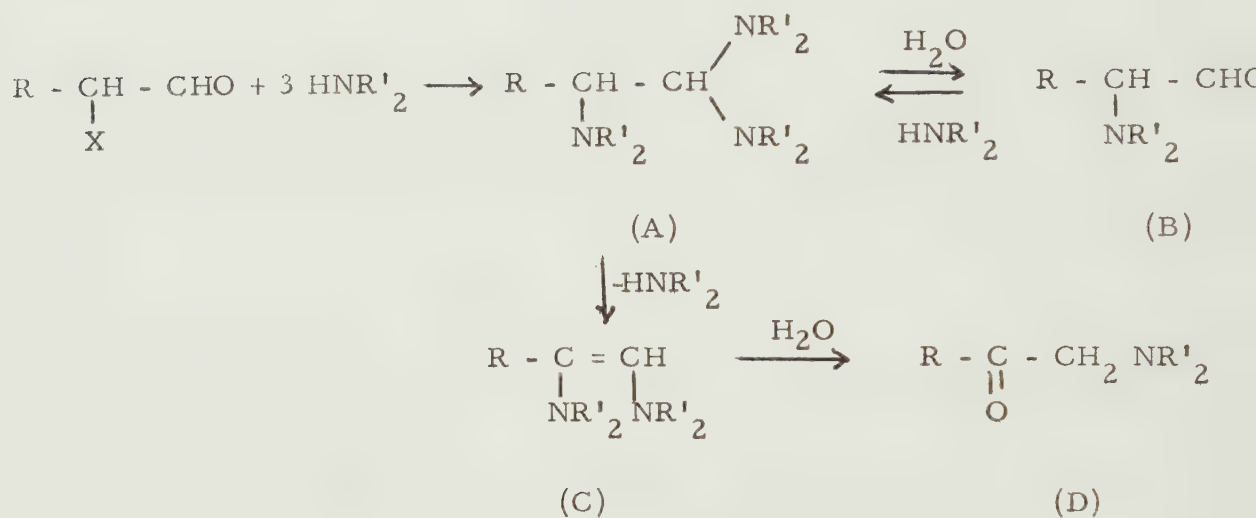
I - BIBLIOGRAPHIE

1.1 - ACTION DES AMINES SUR LES ALDEHYDES α -HALOGENES

Les premiers travaux de KIRRMANN (110, 111) relatifs à l'action des amines secondaires sur les aldéhydes α -chlorés indiquent la formation d'un amino aldéhyde ou d'une aminocétone, suivant le degré de substitution du carbone portant l'halogène :

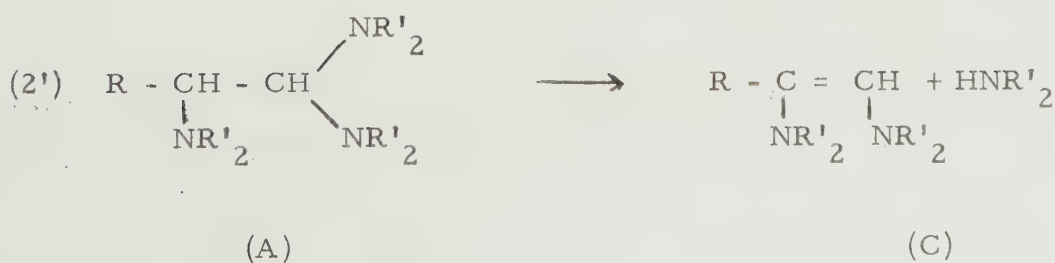
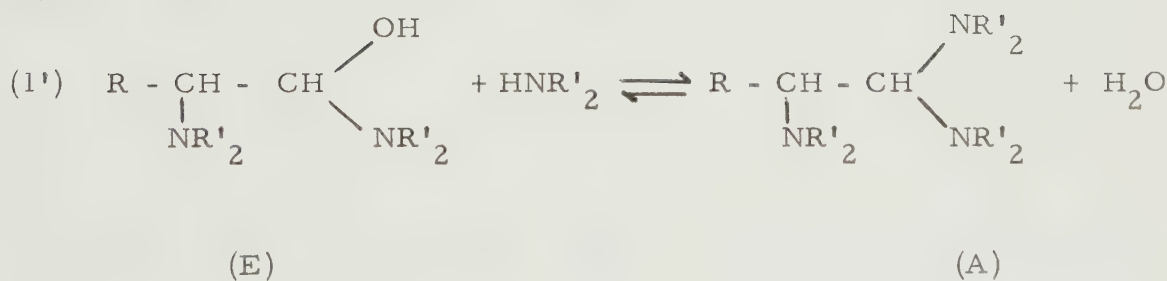
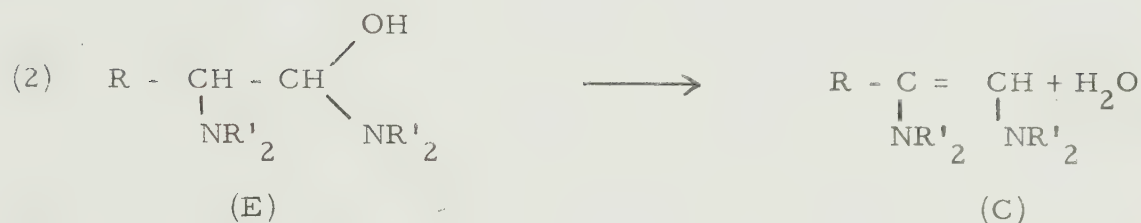
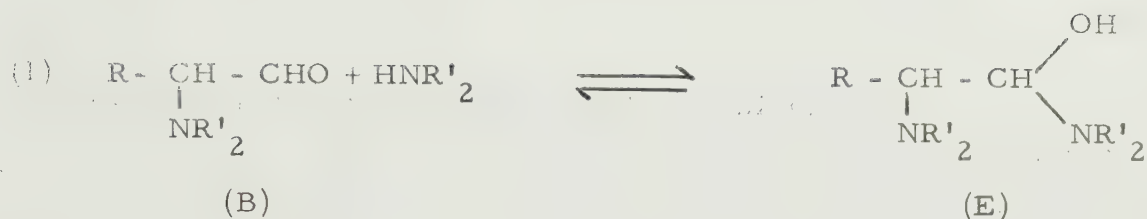


Dans une étude plus récente, KIRRMANN (111) a mis en évidence les différentes étapes de cette transposition :



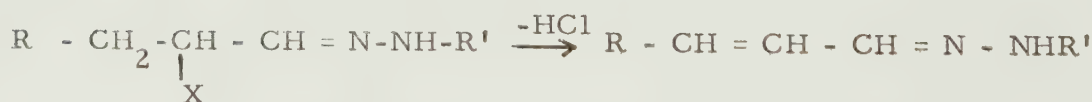
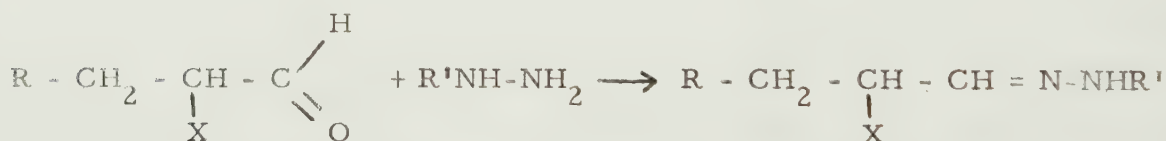
La triamine (A) formée initialement est instable à température ambiante et donne en présence d'eau l'aminocétone (D). Cet aminocétone réagit avec l'amine libérée pour reformer la triamine (A) qui conduit, par perte d'une molécule d'amine, à l'ènediamine (C) ; l'hydrolyse de cette ènediamine donne l'aminocétone (D).

DUHAMEL et coll. (112) ont synthétisé ces triamines (A) à partir d' α -chloroaldéhydes et d'aminocétone obtenant ainsi des ènediamines-1,2 à groupements amines identiques ou différents. Ces auteurs (113) proposent le mécanisme suivant pour la transposition d' α -aminocétone en α -aminocétone.



L'amine réagit avec l'aminoaldéhyde (B) pour former l'hémiaminal (A) (étape 1) qui se décompose en ènediamine (C) (étape 2). Cette ènediamine (C) s'hydrolyse en aminocétone (D) (étape 3). En présence d'un excès d'amine, il faut tenir compte de deux étapes supplémentaires correspondant à la formation de la triamine (A) (étape 1') qui se décompose en l'ènediamine (C) (étape 2').

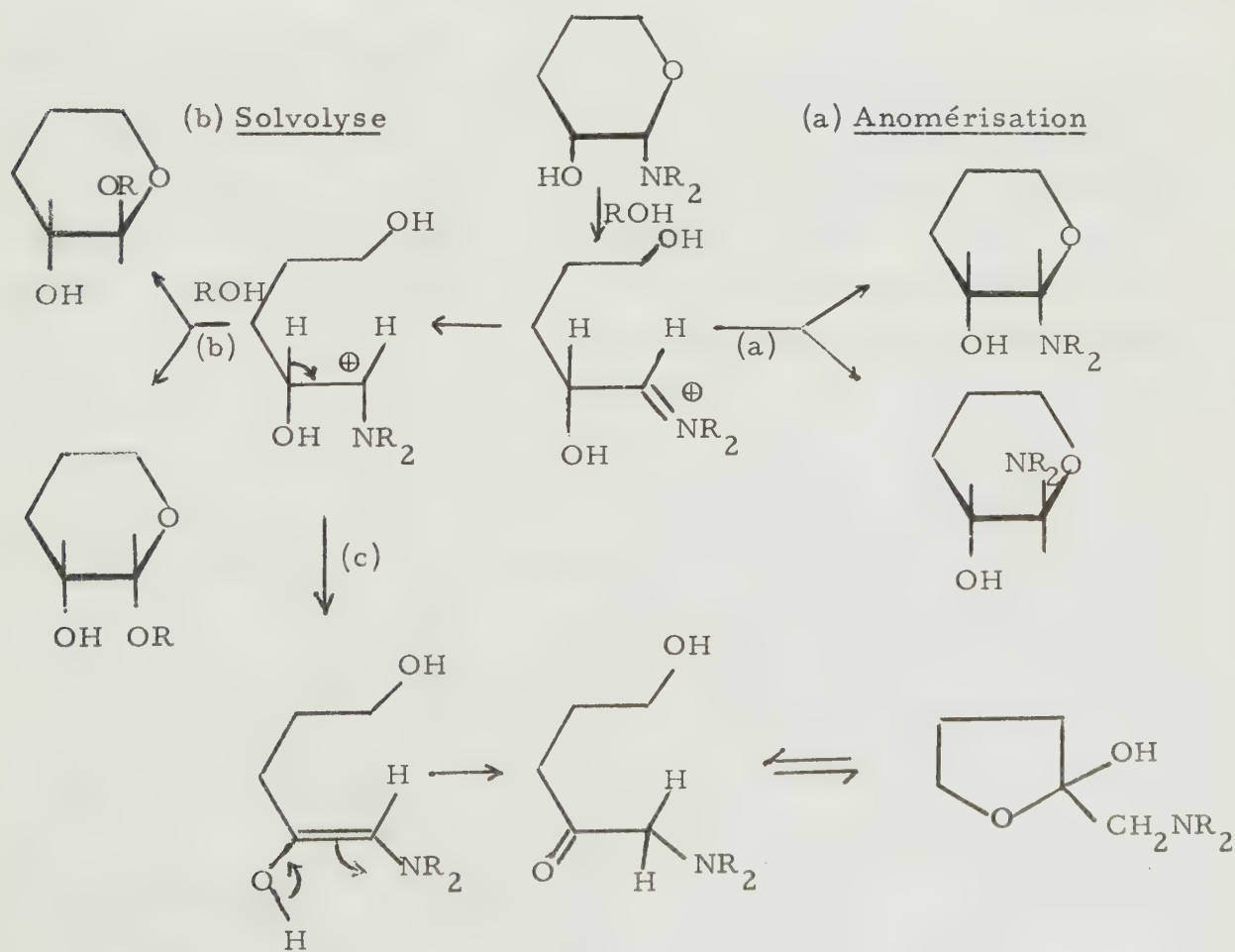
Les phénylhydrazines réagissent avec les aldéhydes et cétones α -halogénés pour donner dans une première étape, les α -halohydrazones (114, 115, 116). Ces composés, peu stables, conduisent par déshydrohalogénéation aux hydrazones α -éthyléniques (114, 115, 117, 118).



L'action des amines secondaires (119, 120) sur les époxyéthers conduit comme pour les α -chloroaldéhydes à la formation de triamines, aminoaldéhydes et aminocétones.

1.2 - ACTION DES AMINES SUR LES SUCRES

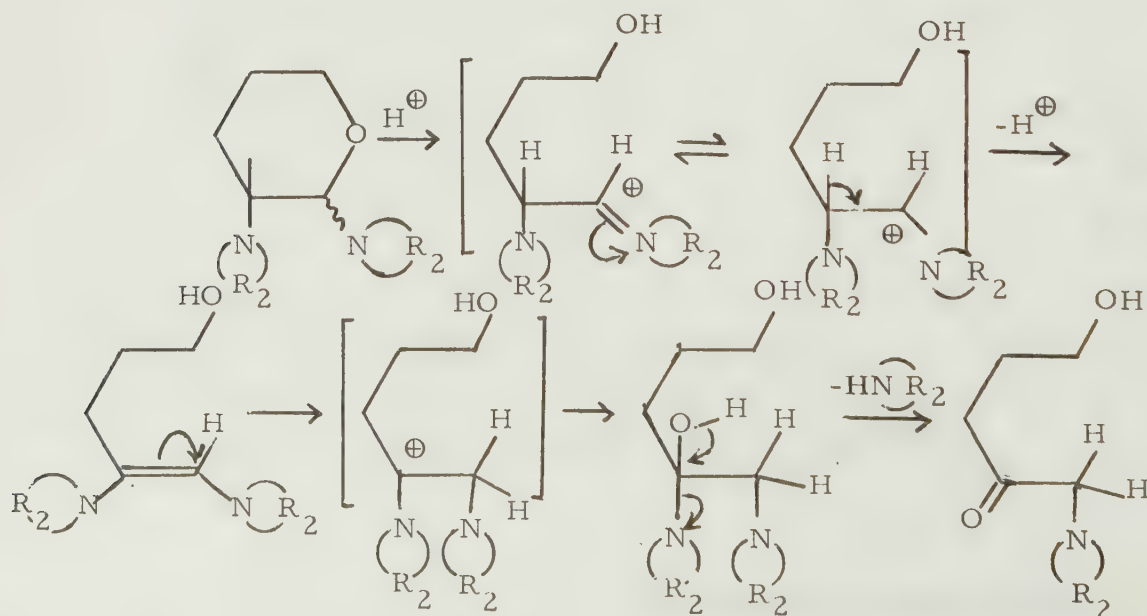
Par condensation des amines sur le tétrahydropyrannol-2, GLACET (121) obtient de nombreux amino-2 tétrahydropyrannes, peu stables et facilement hydrolysables. De même, l'action des amines sur les sucres (122) conduit aux glycosylamines, qui s'anomérisent (voie a) et s'hydrolysent (voie b) rapidement en milieu acide (schéma 1) ; ces glycosylamines subissent la transposition d'Amadori (123) et conduisent alors aux déoxy-6 amino-6 cétooses (voie c) ; le mécanisme de cette transposition a été proposé par WEYGAND et coll. (124).



1.3. ACTION DES AMINES SECONDAIRES SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE

L'action d'une amine secondaire sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne, étudiée par SOULA (125) puis AGUILERA (6), conduit d'abord à la formation de chloro-3 amino-2 tétrahydropyrannes. En présence d'un excès d'amine, on obtient les diamino-2,3 tétrahydro-pyrannes. L'utilisation d'un solvant protique permet la synthèse des amino-5 pentanol-1 one-4 et de ses dérivés provenant d'hétérocyclisation et déshydratation.

L'obtention de l'aminocétol s'explique par la formation de la diamine qui par protonation de l'azote, conduit à un carbocation. L'élimination du proton porté par le carbone en 3 donne naissance à l'ène-diamine, forme tautomère de la diamine de départ. L'hydrolyse de cette ènediamine suit le mécanisme proposé par DUHAMEL (111, 112, 113) qui aboutit à la formation de l'aminocétol.



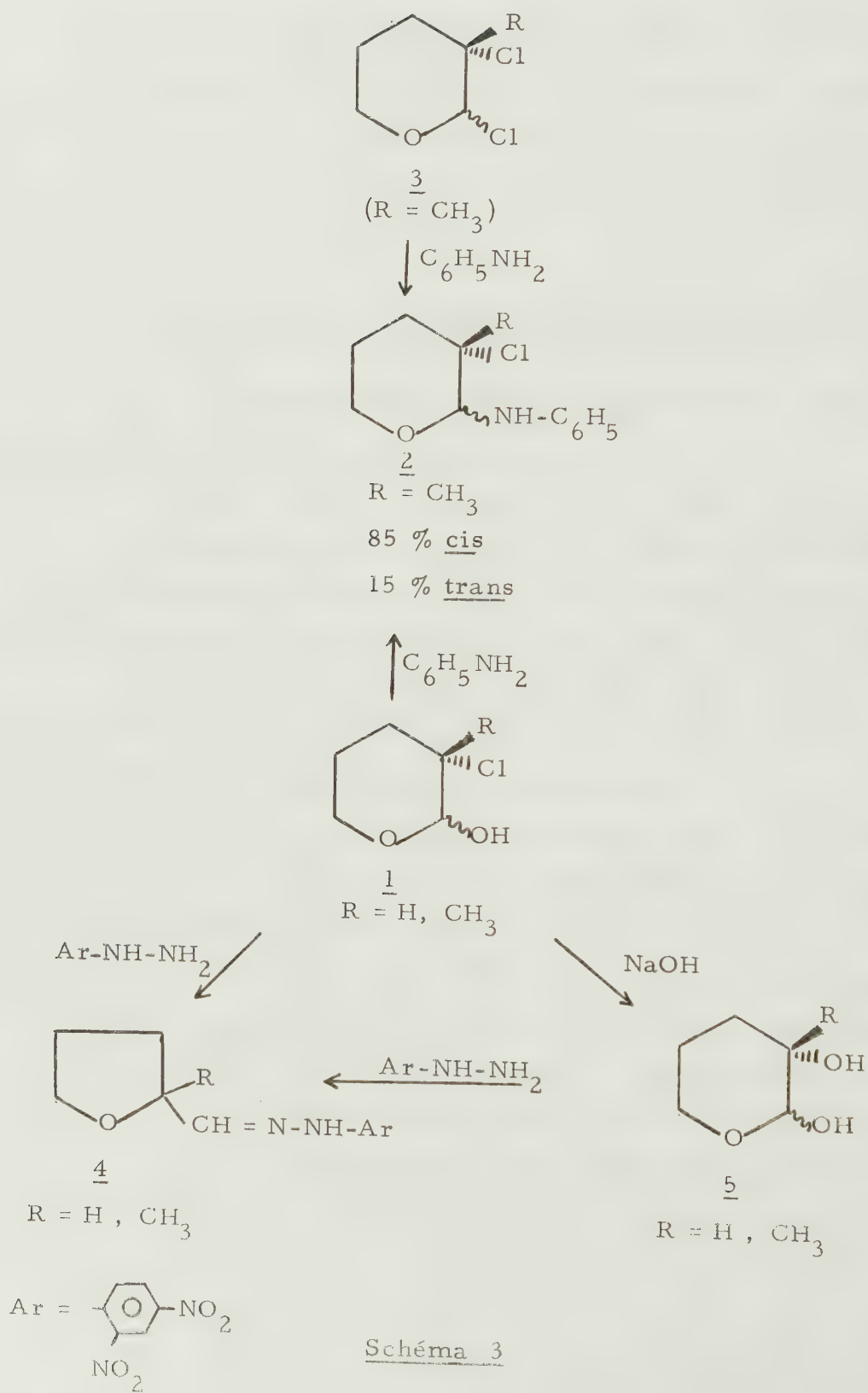
Le carbone en position 3 de la chlorhydrine 1 ne possédant pas d'hydrogène libre, la formation de l'aminocétol doit être évitée. La réaction doit donc s'arrêter au stade précurseur de la transposition d'Amadori.

2 - ACTION DES AMINES PRIMAIRES ET HYDRAZINES

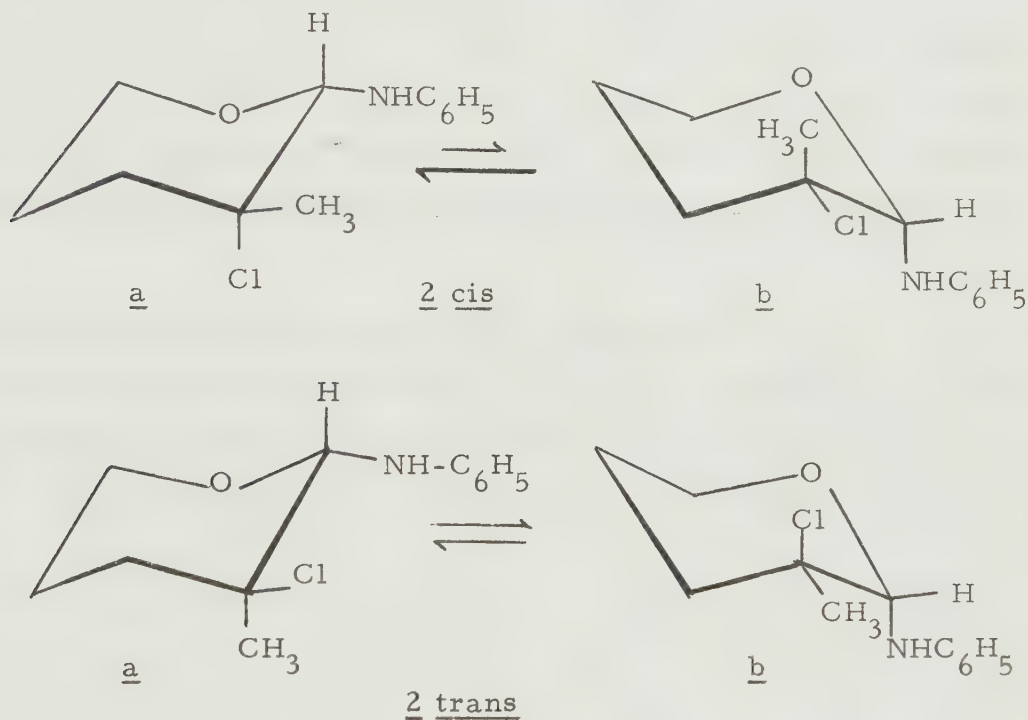
2.1 - ACTION DES AMINES PRIMAIRES

En solution étherée ou en milieu aqueux, l'aniline réagit sur la chlorhydrine 1 pour donner les méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyrannes 2 cis et trans et non une base de Schiff comme l'a signalé GERECS (126, 127). Cette structure est confirmée par la synthèse de ce composé 2 à partir du méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3, ainsi que par les données spectrales.

En infrarouge, on note l'absence de bande $C = N$ - vers 1656 cm^{-1} , mais la présence d'une bande NH à 3390 cm^{-1} et 1310 cm^{-1} , ainsi que des bandes éther vers $1070 - 1020\text{ cm}^{-1}$. En RMN ($DMSO\text{ }d_6$) le proton anomère donne un doublet vers 4,61 ppm ($J_{H_2-NH} = 5\text{ Hz}$) dû au couplage de ce proton avec celui porté par l'azote, correspondant à l'isomère 2 cis; le second doublet à 4,73 ppm ($J_{H_2-NH} = 4,3\text{ Hz}$) est attribué à l'isomère 2 trans. L'addition d'eau lourde fait disparaître le couplage du proton anomère et les deux singulets obtenus correspondent à 85 % d'isomère 2 cis et 15 % d'isomère 2 trans.



Un calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel de chaque isomère du composé 2, d'après la valeur A de chaque substituant (11a, 12, 13), des interactions gauches du type butane (11c, 23) et de l'effet anomère très faible pour un groupement amine (128), permet l'attribution de configuration.



Ce calcul indique que l'isomère cis existe essentiellement sous la forme a et que l'isomère trans est un équilibre conformationnel déplacé vers la forme a (75 % de a et 25 % de b). Il est alors possible d'attribuer le proton anomère le plus déblindé ($\delta_{\text{H}_2} = 4,73$ ppm), à l'isomère trans.

En solution étherée, les amines primaires non aromatiques (n-butylamine et cyclohexylamine) réagissent sur la chlorhydrine 1 (R = H) pour donner des goudrons.

2.2 - ACTION DES HYDRAZINES

L'action des hydrazines sur la chlorhydrine 1
(R = H , CH₃) conduit au composé de régression de cycle 4 (R=H, CH₃).

L'obtention de ce composé 4 s'explique par la formation dans une première étape de l'hydrazone de l'alkyl-2 chloro-2 hydroxy-5 pentanal-1 . Le départ de l'atome de chlore conduit au carbocation I forme mésomère de II. L'attaque nucléophile de l'hydroxyle sur le carbone 3 du carbocation II donne l'hydrazone 4 (schéma 4).

Ce mécanisme, proposé par MATTOX et KENDALL (115) nécessite la présence , en α de la double liaison carbone-azote, d'un atome ayant un doublet libre. Les amines primaires, même aromatiques, ne peuvent donc conduire à un composé de régression de cycle.

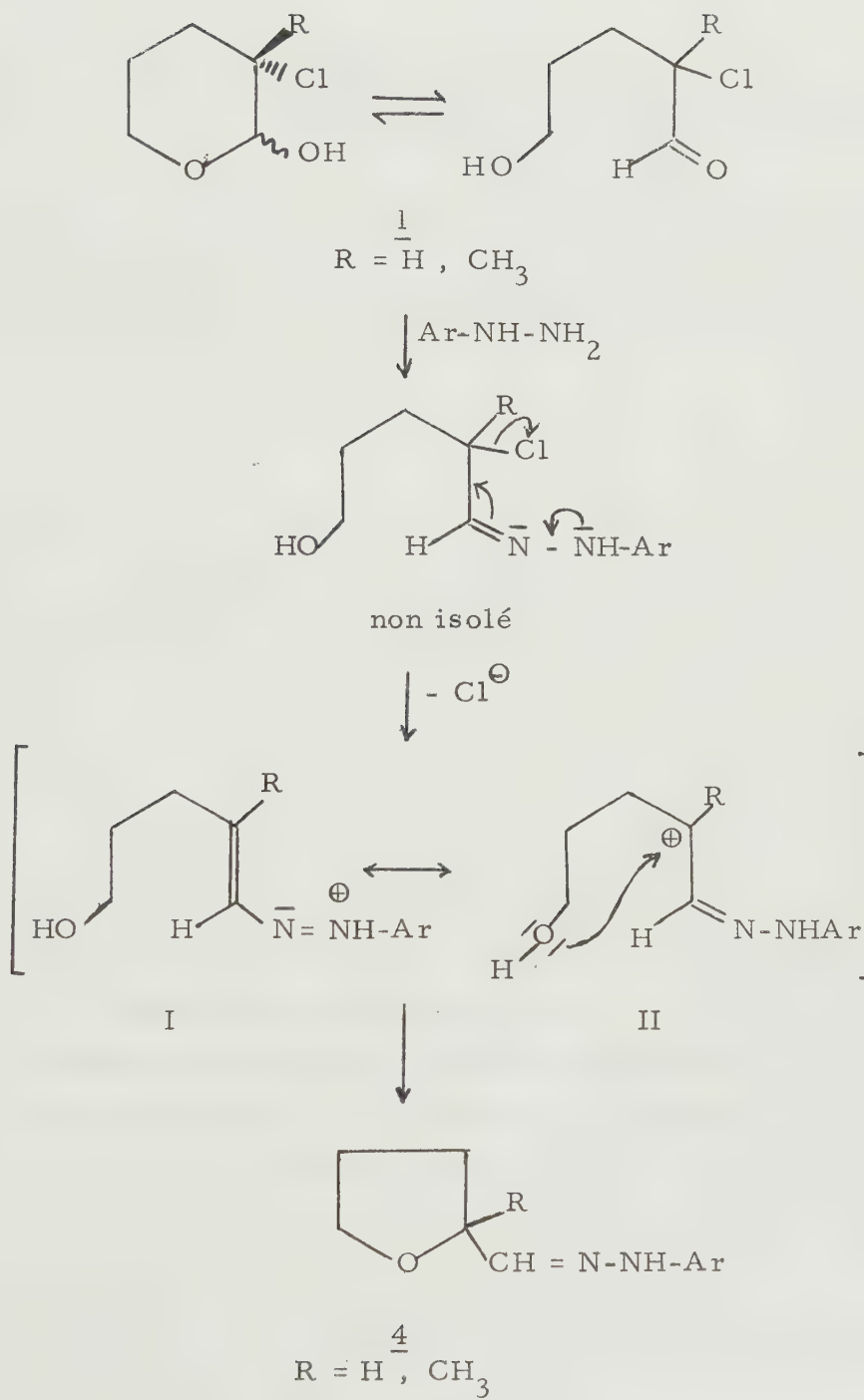
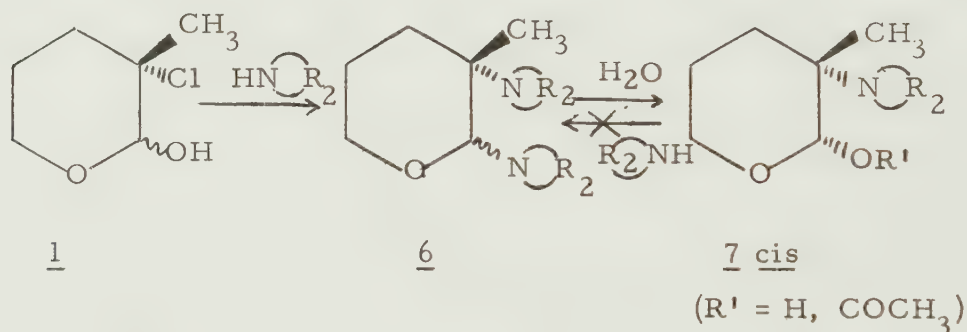


Schéma 4

3 - ACTION DES AMINES SECONDAIRES

3.1 - SOLVANT : AMINE

En présence d'un large excès d'amine, servant aussi de solvant, et à une température de 50°C, la chlorhydrine 1 donne les diamines 6.



Ces diamines substituées en 3 s'hydrolysent plus rapidement que celles formées à partir de la chlorhydrine non substituée. Dans le cas de la pipéridine, un mélange de diamine 6 (R₂ = C₅H₁₀) et de méthyl-3 pipéridino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 (R' = H, R₂ = C₅H₁₀) est obtenu. Ce comportement différent est probablement dû à la plus grande basicité de la pipéridine.

La proportion de diamine 6 et de produit d'hydrolyse 7 (R' = H) varie avec le temps de chauffage : un chauffage prolongé augmente le rendement, mais aussi le taux de produit d'hydrolyse 7 (R' = H) (Tableau I).

Tableau I

Pourcentages relatifs des composés obtenus.

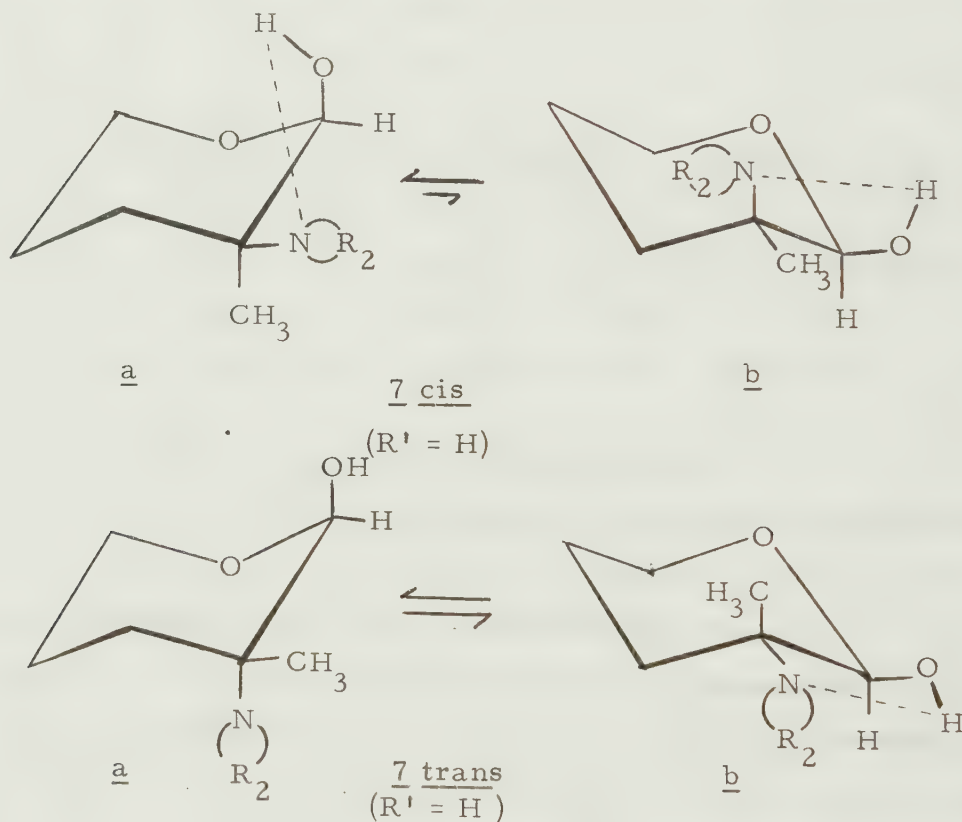
R_2	Temps de chauffage en h.	% <u>6</u>	% <u>7</u> ($R' = H$)	Rdt %
C_5H_{10}	6	48	52	50
	9	48	52	49
	24	0	100	63
C_4H_8O	5	100	0	42
	7	100	0	40
	24	60	40	64

Le chauffage de l'aminoolcool 7 ($R' = H$) en présence d'amine ne redonne pas la diamine 6.

La stéréochimie des méthyl-3 bis(dialkylamino)-2,3 tétrahydropyrannes 6 ne peut être aisément définie, car le pic de résonance du proton anomère, insuffisamment déblindé, apparaît avec les protons en α de l'oxygène du cycle ; la présence de deux singulets pour le groupe méthyle ($\delta CH_3 = 1,21$ et $1,12$ ppm pour $R_2 = C_5H_{10}$; $\delta CH_3 = 1,22$ et $1,05$ ppm pour $R_2 = C_4H_8O$), dans les proportions 80 % - 20 % indique l'existence des deux isomères cis et trans.

En milieu aqueux, à température ordinaire, ces diamines 6 conduisent aux méthyl-3 dialkylamino-3 hydroxy-2 tétrahydropyrannes 7 ($R' = H$).

La présence d'un seul singulet pour le proton anomère ($\delta_{H_2} = 4,85$ ppm pour $R_2 = C_5H_{10}$; $\delta_{H_2} = 4,83$ ppm pour $R_2 = C_4H_8O$) indique l'existence d'un seul isomère. Une étude infrarouge, en solution diluée, associée à un calcul "a priori" de l'équilibre conformationnel, permet d'attribuer la configuration cis à cet isomère, qui doit être le produit thermodynamique de l'hydrolyse des diamines vicinales 6.



Un calcul "a priori" d'après les valeurs A des substituants méthyle, hydroxyle (11a, 12, 13) et amino (129), des interactions gauche type butane (11c, 23) et de l'effet anomère (11d) indique la prépondérance de la forme a (85 %) pour l'isomère 7 cis (R' = H) et un équilibre conformationnel pour le composé 7 trans (R' = H) (voir partie expérimentale), légèrement déplacé vers la forme a.

Dans l'isomère 7 cis , le groupe hydroxyle est constamment lié à l'atome d'azote par liaison hydrogène. Pour le composé 7 trans , la position diaxiale des substituants hydroxyle et amino pour la forme a et diéquatoriale pour la forme b entraînent la présence d'un hydroxyle libre et d'un hydroxyle lié. La spectrométrie infrarouge indique une bande OH liée à 3380 cm^{-1} quelle que soit la dilution. La configuration cis du composé 7 ($R' = H$) justifie la chélation entre les groupes dialkylamino et hydroxyle quelle que soit la conformation de ce dérivé.

L'équilibration cis $\rightleftharpoons$ trans se fait par addition d'acide trifluoracétique : il apparait un deuxième singulet ($\delta H_2 = 4,97\text{ ppm}$ pour $R_2 = C_5H_{10}$; $\delta H_2 = 4,98\text{ ppm}$ pour $R_2 = C_4H_8O$) correspondant à l'isomère 7 trans ($R' = H$) (8 %) . L'acétylation de cet aminoalcool 7 cis conduit également au méthyl-3 dialkylamino-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 7 ($R' = COCH_3$) cis (92 %) et trans (8 %) .

3.2 - SOLVANT : ETHANOL

3.2.1. Structure des produits obtenus

En milieu alcoolique, la réaction de la chlorhydrine 1 avec un excès d'amine secondaire, à température de reflux, conduit à un mélange de méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 8 trans , de méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahydropyranne 9 cis et trans et de méthyl-3 dialkylamino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 ($R' = H$).

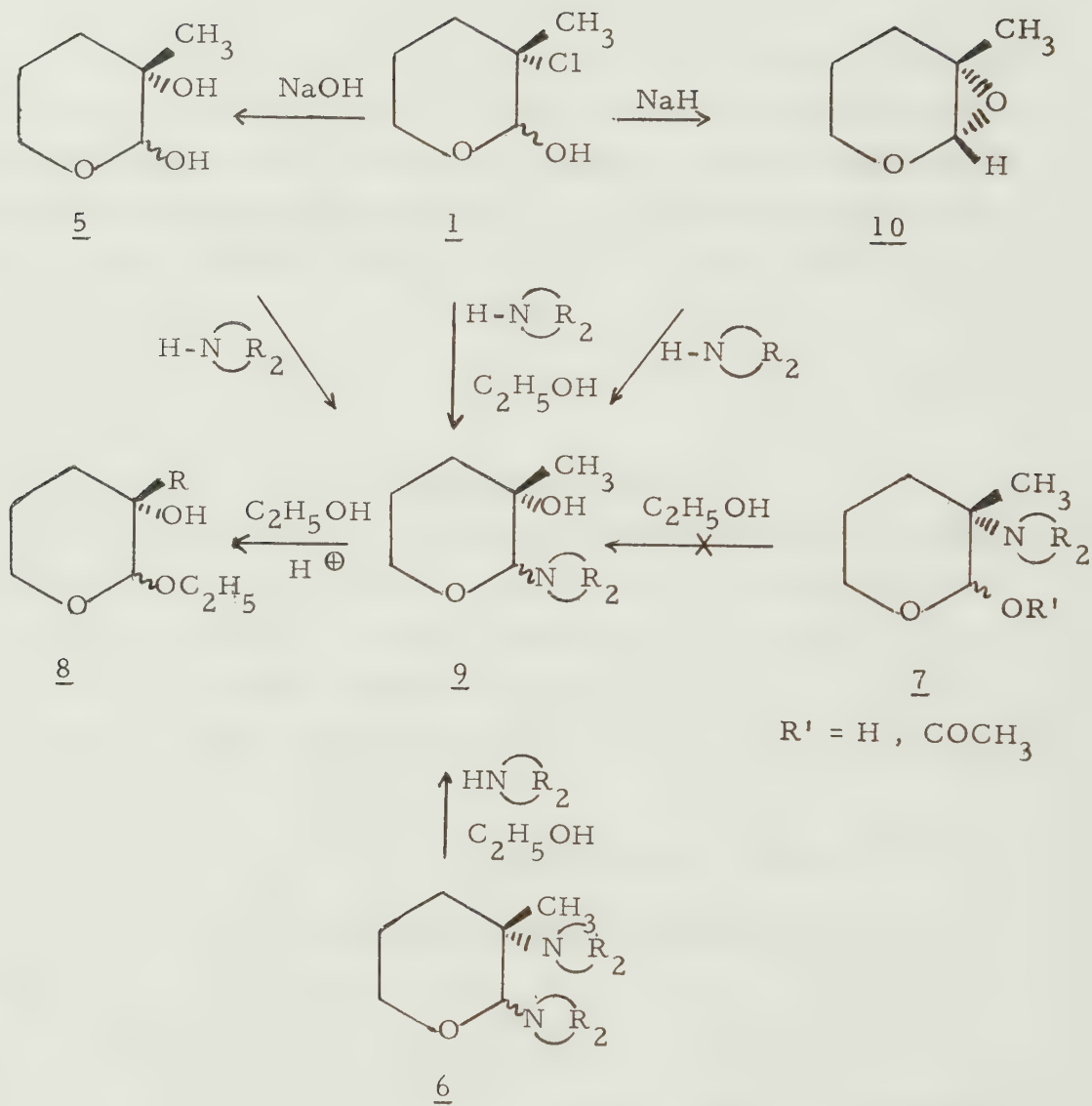


Schéma 5

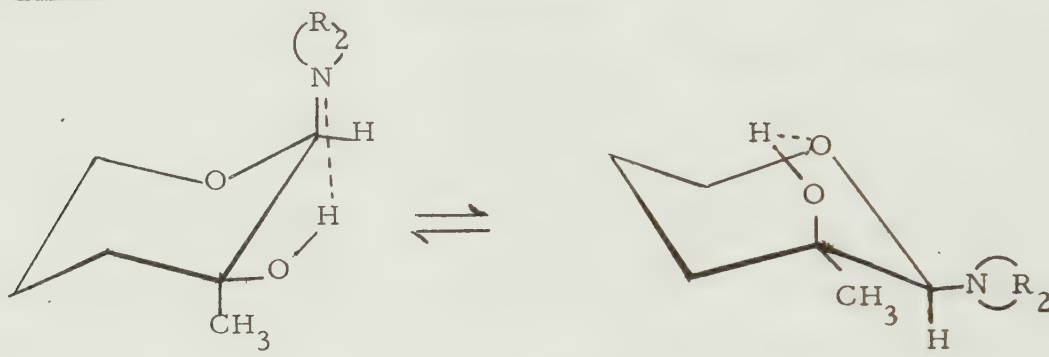
Un chauffage de 6 heures permet d'isoler également la diamine vicinale 6. La solvolysé dans l'alcool de cette diamine 6, dans les conditions précédentes (chauffage de 24 heures), donne un mélange de 30 % de composé 8 trans, 28 % d'aminoalcool 7 cis ($R' = H$) et 42 % de méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahydropyranne 9.

La structure du méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahydropyranne 9 est déterminée par voies spectrales et chimiques. Le composé 9 trans est obtenu stéréospécifiquement par action de la morpholine sur le méthyl-3 époxy-2,3 tétrahydropyranne 10, alors que la condensation de la morpholine sur le méthyl-3 tétrahydropyranne diol-2,3 5 selon GLACET (121) conduit au mélange d'isomères 9 cis + trans ($R_2 = C_4H_8O$).

L'hydrolyse des méthyl-3 hydroxy-3 dialkylamino-2 tétrahydropyrannes 9 cis + trans puis le chauffage en milieu alcoolique acidifié donne les méthyl-3 hydroxy-3 alcoxy-2 tétrahydropyranne 8 trans et cis.

La structure trans est attribuée de façon univoque au composé ayant le groupe méthyle le plus blindé ($\delta CH_3 = 1,11$ ppm pour $R_2 = C_5H_{10}$ et $\delta CH_3 = 1,17$ ppm pour $R_2 = C_4H_8O$). La présence du groupe amino en position 2 affecte peu le déplacement du proton anomère qui apparaît avec les protons en α de l'oxygène du cycle.

La présence , en infrarouge, de deux bandes hydroxyles liées à 3580 cm^{-1} ($\text{O} - \text{H} \cdots \cdots \text{N}^{\leftarrow}$) (130) et 3614 cm^{-1} ($\text{O} - \text{H} \cdots \cdots \text{O}^{\leftarrow}$) (65) et de deux bandes de vibration correspondant au proton anomère ($\delta_{\text{C-H}}$ axiale = 894 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C-H}}$ équatoriale = 843 cm^{-1}) (131, 132) justifie l'existence d'un équilibre conformationnel pour 9 trans :



9 trans

3.2.2. Mécanisme d'addition des amines

L'action des amines secondaires sur la chlorhydrine 1 conduit à la formation d'alkyl-3 chloro-3 amino-2 tétrahydropyrannes, non isolés pour $\text{R} = \text{CH}_3$. Cette α -chloroamine donne par l'intermédiaire d'un ion aziridinium la diamine vicinale 6.

En milieu protique, il se formerait , par ouverture du cycle, l'intermédiaire ionique 11 , en résonance avec l'ion carbo-
nium 12 (schéma 6).

La diamine vicinale 13 , obtenue par transposition du groupe amino, donne l'aminoalcool cyclique 9 , par perte d'une molécule d'amine. Dans le cas de la chlorhydrine non substituée ($\text{R} = \text{H}$) ce composé 9 se transpose en aminocétol 14.

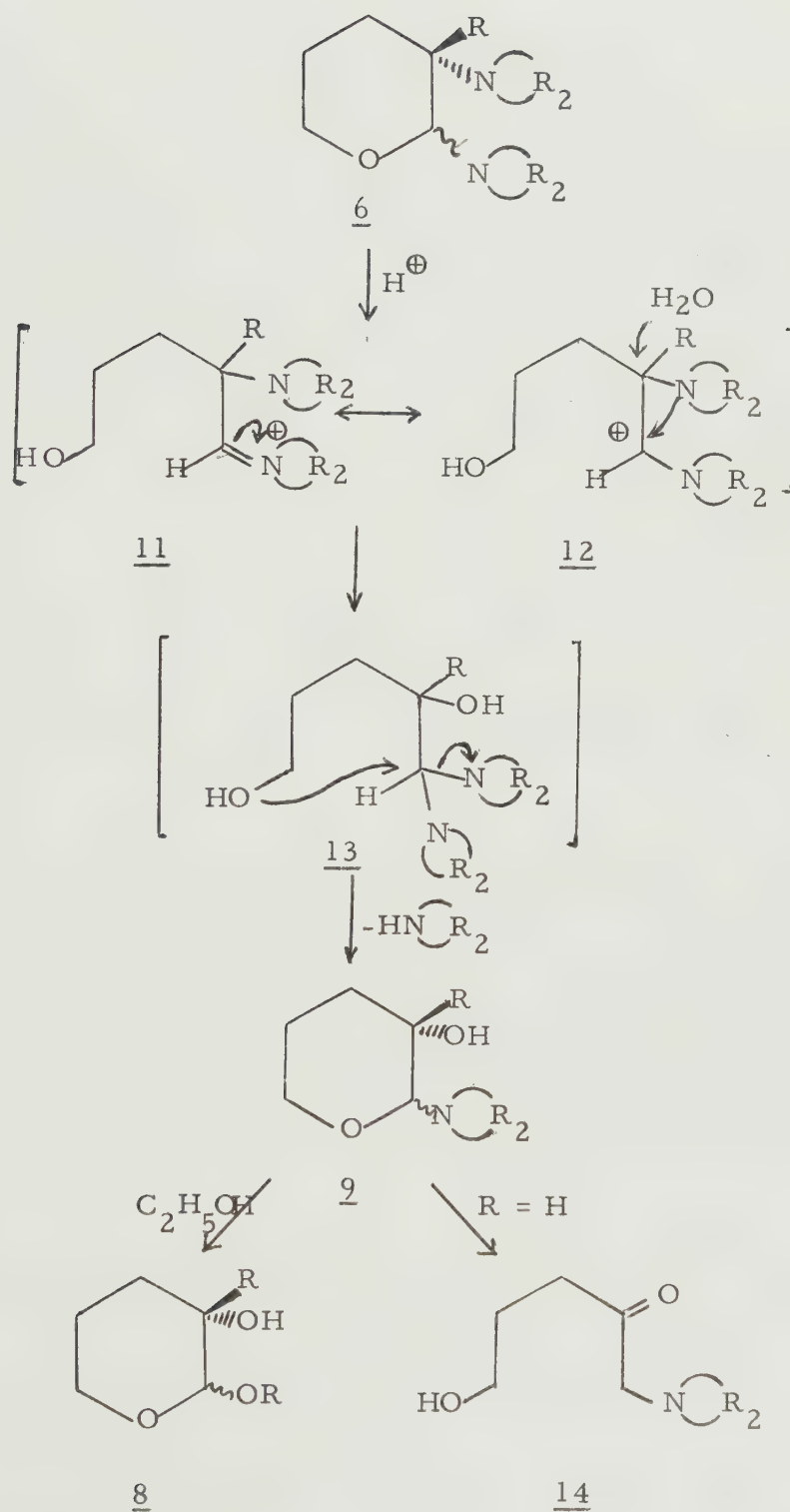


Schéma 6

En conclusion, la formation des composés obtenus par action des amines sur le méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne se s'explique comme dans le cas du chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne. On observe cependant une plus grande réactivité de l'halogène tertiaire, puisque les amino-2 méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyrannes 2 ne sont obtenus qu'avec les amines primaires aromatiques. Les hydrazines conduisent, par régression de cycle, aux hydrazones du tétrahydrofurfural 4.

Le passage aux diamines vicinales 6, dans le cas des amines secondaires, est la seule réaction décelée avec la chlorhydrine 1. Ces diamines 6 sont instables et évoluent rapidement en produit de solvolysse 7.

L'isolement du dialkylamino-2 méthyl-3 hydroxy-3 tétrahydropyranne 9 indique que ce composé est le précurseur d'une transposition d'Amadori qui ne peut être obtenue avec le substituant méthyle de la chlorhydrine 1. Ainsi, la transformation en céton n'est pas possible et le mélange de composés obtenus est relativement plus simple que dans le cas des chlorhydrines non substituées.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - ACTION DES AMINES PRIMAIRES ET DES HYDRAZINES

1,1 - SYNTHESE DU METHYL-3 CHLORO-3 ANILINO-2 TETRAHYDROPYRANNE 2

1,1,1. A partir de la chlorhydrine 1 (solution étherée)

Le mélange de 0,1 mole de chlorhydrine 1 et de 0,12 mole d'aniline est agité en solution étherée, à température ambiante, durant 24 heures. On sèche sur sulfate de sodium et par élimination du solvant, le méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne 2 précipite. Rdt = 72 %.

Méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne 2

Solide blanc ; F = 91°C (hexane)

Analyse C ₁₂ H ₁₆ ONCl :	Calc. % :	C 63,85	H 7,14	N 6,20
	Tr. :	63,72	7,25	6,15.

IR (KBr cm⁻¹)

$\nu_{\text{N-H}} = 3390 \text{ (m)} ; \nu_{\text{C-N}} = 1310 \text{ (m)} ; \nu_{\text{C-O-C}} = 1070 \text{ (F)} , 1040 \text{ (m)} , 1030 \text{ (m)} ; \text{ bandes aromatiques} = 1610 \text{ (F)} , 1510 \text{ (F)} .$

RMN (DMSO d₆, δ en ppm)

Isomère cis

$\delta_{\text{NH}} = 5,46 \text{ (d, } J_{\text{NH-H}_2} = 5 \text{ Hz)} ; \delta_{\text{H}_2} = 4,61 \text{ (d, } J_{\text{H}_2\text{-NH}} = 5 \text{ Hz)} ;$
 $\delta_{\text{CH}_3} = 1,54 \text{ (s)} .$

Isomère trans

$\delta_{\text{NH}} = 6,11 \text{ (d, } J_{\text{NH-H}_2} = 4,3 \text{ Hz)} ; \delta_{\text{H}_2} = 4,73 \text{ (d, } J_{\text{H}_2\text{-NH}} = 4,3 \text{ Hz)} ;$
 $\delta_{\text{CH}_3} = 1,67 \text{ (s)} .$

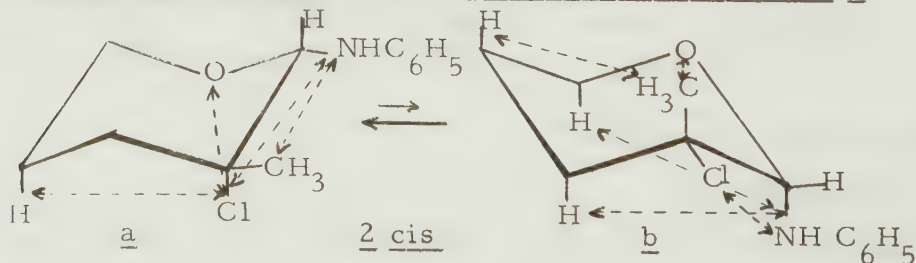
1.1.2. A partir de la chlorhydrine 1 (méthode de GERECS)

Une solution de 2,8 g d'aniline (0,03 mole) , 2,46 g d'acétate de sodium (0,03 mole) et de 2,40 g d'acide acétique (0,03 mole) dans 60 cm³ d'eau est ajoutée à une solution de 3 g (0,02 mole) de chlorhydrine 1 dans 60 cm³ d'eau. L'huile formée est extraite au benzène, lavée à l'acide sulfurique N, au bicarbonate à 7 % , à l'eau et séchée. L'élimination du benzène laisse précipiter le méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne 2 , recristallisé dans l'hexane . Rdt = 60 %.

1.1.3. A partir du méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3

A 8,45 g (0,05 mole) de méthyl-3 dichloro-2,3 tétrahydropyranne 3 dans 40 cm³ de benzène sont additionnés, à froid, 8,40 g (0,1 mole) d'aniline. Le chlorhydrate formé est filtré, la solution benzénique, après lavage par une solution d'acide sulfurique, de bicarbonate de sodium, puis par l'eau, est séchée. L'élimination du benzène laisse précipiter le méthyl-3 chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne 2 . Rdt = 60 %.

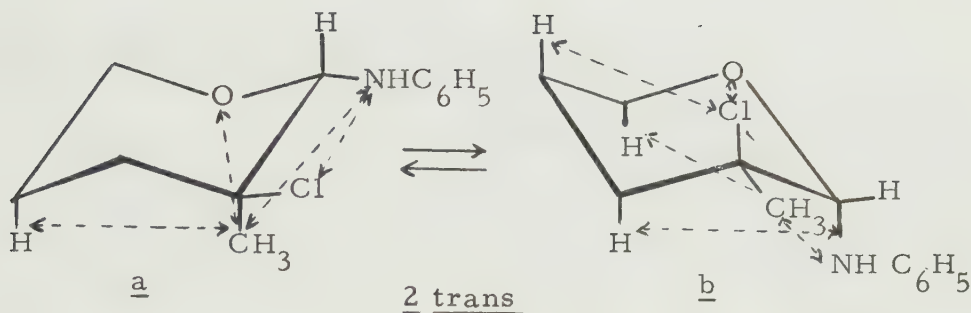
Calcul "a priori" du ΔG entre les deux conformères de 2



$$\Delta G = \left[\text{CH}_3//\text{H} + \text{CH}_3//\text{e} + 2 \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}//\text{H} + \text{Cl}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \right] - \left[\text{Cl} //\text{H} + \text{Cl} //\text{e} + \text{Cl}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} + \text{CH}_3/\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \right]$$

soit $\Delta G = -2,7 \text{ Kcal/mole}$

ce qui correspond à 99 % de conformère 2 cis a .



$$\Delta G = \left[2 \text{ C}_6\text{H}_5\text{NH} // \text{H} + \text{Cl} // \text{H} + \text{Cl} // \text{e} + \text{CH}_3 / \text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \right] - \left[\text{CH}_3 // \text{H} + \text{CH}_3 // \text{e} + \text{Cl} / \text{C}_6\text{H}_5\text{NH} + \text{CH}_3 / \text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \right]$$

soit $\Delta G = -0,7 \text{ Kcal/mole}$

ce qui correspond à 25 % de conformère 2 trans b.

1.2 - ACTION DES AMINES PRIMAIRES NON AROMATIQUES

Le mélange de 0,1 mole de cyclohexylamine ou n-butylamine et 0,1 mole de chlorhydrine 1 (R = H) est agité en solution étherée à 0° C ou à -30°C, en présence de tamis moléculaire 4A. Après avoir éliminé le solvant, la distillation conduit à des goudrons.

1.3 - SYNTHÈSE DE L'HYDRAZONE 4

1.3.1. A partir de la chlorhydrine 1

Une solution de 2 millimoles de chlorhydrine 1 dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N est additionnée à 0,4 g (2 mmoles) de 2,4 D.N.P.H. dissous dans 130 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol (Rdt = 90 %).

Les constantes physiques et spectrales des composés 4 sont contenues dans le tableau II.

Tableau II

Constantes physiques et spectrales des hydrazones 4

<u>4</u>	F °C	RMN (DMSO d ₆ , δ en ppm)				Formule	Analyse	
		R	H ₃ H ₄	H ₅	HC=N		N%	
							Calc.	Tr.
R = H	130 *	4,50 (m)	2,2 - 1,8 (m)	4,0 - 3,6 (m)	7,97 (d) $J_{H-H_2}=6\text{Hz}$	C ₁₁ H ₁₂ O ₅ N ₄	-	-
R=CH ₃	140	1,40 (s)	2,2 - 1,7 (m)	4,0 - 3,6 (m)	8,0 (s)	C ₁₂ H ₁₄ O ₅ N ₄	19,04	18,97

* en accord avec (126).

1.3.2. A partir du diol 5

On additionne 0,007 mole de chlorhydrine 1 dissoute dans 10 cm³ d'eau et 7,2 cm³ de soude N à une solution de 1,2 g de 2,4 D.N.P.H. dans 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On obtient l'hydrazone 4. Rdt = 40 %.

2 - ACTION DES AMINES SECONDAIRES

2.1 - METHYL-3 BIS-(DIALKYLAMINO)-2,3 TETRAHYDRO-PYRANNE 6

2.1.1. Synthèse

On met en réaction 0,1 mole de chlorhydrine 1 avec 0,8 mole d'amine sous agitation à température ambiante, puis on chauffe à 60°C. Le chlorhydrate formé est filtré et lavé à l'éther. Après élimination de l'éther et de l'amine en excès, on filtre, le cas échéant, le composé 7 ($R' = H$) et on distille la diamine 6.

Méthyl-3 dipipéridino-2,3 tétrahydropyranne 6 ($R_2 = C_5H_{10}$)

Liquide très instable ; $Eb_{1,5} = 127-8^\circ C$; $n_D^{25} = 1,5060$.

RMN (C_5H_5N , δ en ppm)

$\delta = 4,2 - 3,2$ (m, 3, $\underline{H}_2 + \underline{H}_6$) ; $3,0 - 2,4$ (m, 8, N - $\underline{CH}_2$) ;
 $1,7 - 1,3$ (m, 16, $\underline{CH}_2$) ; $1,21$ (s, 3,79 %, $\underline{CH}_3$) ; $1,12$ (s, 3,21 %, $\underline{CH}_3$).

Méthyl-3 dimorpholino-2,3 tétrahydropyranne 6 ($R_2 = C_4H_8O$)

Liquide ; $Eb_{1,5} = 156 - 7^\circ C$; $n_D^{25} = 1,5080$.

Analyse $C_{14}H_{26}O_3N_2$:	Calc. % :	C 62,19	H 9,69	N 10,36
	Tr.	61,93	9,67	9,91.

R.MN (C_5H_5N , δ en ppm)

$$\delta = 4,2 - 3,5 \text{ (m, 11, O-}\underline{\text{CH}}_2\text{)}; 3,0 - 2,5 \text{ (m, 8, N-}\underline{\text{CH}}_2\text{)}; \\ 1,7 - 1,3 \text{ (m, 4, }\underline{\text{CH}}_2\text{)}; 1,22 \text{ (s, 3, 80 \% , }\underline{\text{CH}}_3\text{)}; 1,05 \text{ (s, 3, } \\ 20 \% , \underline{\text{CH}}_3\text{)}.$$

Sel d'ammonium quaternaire

F = 168°C (acétone)

Analyse $C_{16}H_{22}O_3N_2I_2$:	Calc. %	: N 5,05
	Tr.	: 5,55.

2.1.2. Propriétés

a). Hydrolyse à froid

La diamine 6 est placée dans l'eau ; au bout d'une journée, il précipite le méthyl-3 dialkylamino-3 hydroxy-2 tétra-hydropyranne 7 (R' = H) qui est filtré, lavé et séché . Rdt = 60 %.

Méthyl-3 pipéridino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 cis
$$(R_1 = H \quad ; \quad R_2 = C_5H_{10})$$

Solide ; F = 111°C (hexane)

Analyse $C_{11}H_{21}O_2N$:	Calc. % :	C	66,29	H	10,62	N	7,03
	Tr. :		66,32		10,80		6,86.

IR (KBr, cm^{-1})
$$\begin{aligned} \nu_{\text{OH chélatée}} &= 3100 \text{ (FF)} ; \nu_{\text{OH (10}^{-3} \text{ M)}} = 3380 ; \\ \nu_{\text{C-O}} &= 1100 \text{ (F)} , 1050 \text{ (F)} ; \nu_{\text{C-N}} = 980 \text{ (m)} . \end{aligned}$$

RMN (CDCl_3 , δ en ppm)

$$\delta_{\text{H}_2} = 4,85 \text{ (s)}; \quad \delta_{\text{CH}_3} = 1,03 \text{ (s)}.$$

Méthyl-3 morpholino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 cis

($R^1 = H$; $R_2 = C_4H_8O$) .

Solide ; $F_m = 116^\circ C$ (hexane).

Analyse $C_{10}H_{19}O_3N$: Calc. % : C 59,67 H 9,52 N 6,96
Tr. : 59,53 9,58 7,03.

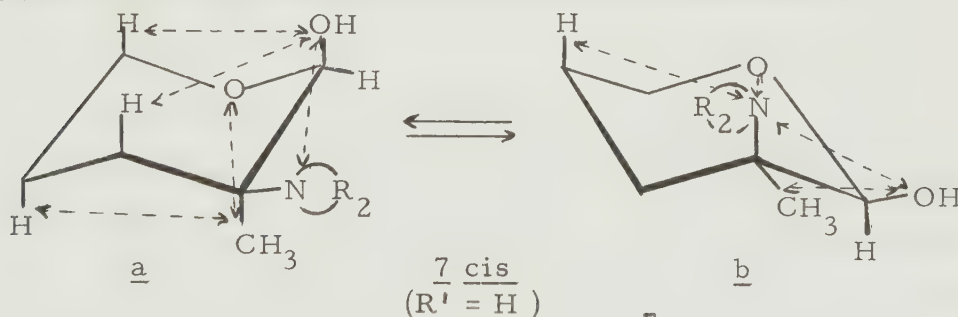
IR (KBr , cm^{-1})

$\nu_{OH \text{ chélatée}} = 3110$ (FF) ; $\nu_{OH} (10^{-3} M) = 3380$; $\nu_{C-O} = 1120$ (F) ,
 1050 (F) ; $\nu_{C-N} = 980$ (m) .

RMN ($CDCl_3$, δ en ppm)

$\delta H_2 = 4,83$ (s) ; $\delta CH_3 = 1,08$ (s) .

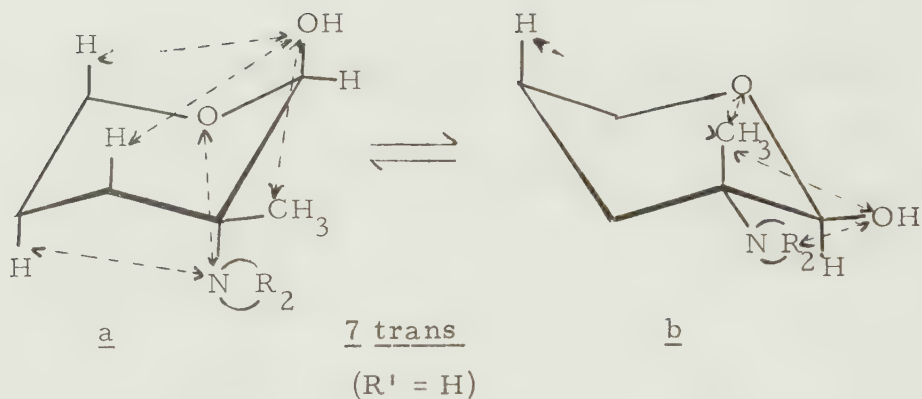
Calcul "a priori" du ΔG entre les deux conformères



$$\Delta G = \left[2OH//H + CH_3//H + CH_3//e + NR_2/OH \right] \\ - \left[NR_2//H + NR_2//e + NR_2/OH + CH_3/OH + \text{effet anomère} \right]$$

soit $\Delta G \approx 1,0$ Kcal/mole

ce qui correspond à 15 % de conformère b .



$$\Delta G = \left[2\text{OH} // \text{H} + \text{NR}_2 // \text{H} + \text{NR}_2 // \text{e} + \text{CH}_3 / \text{OH} \right] \\ - \left[\text{CH}_3 // \text{H} + \text{CH}_3 // \text{e} + \text{CH}_3 / \text{OH} + \text{NR}_2 / \text{OH} + \text{effet anomère} \right]$$

soit $\Delta G \simeq 0,6$ Kcal/mole

ce qui correspond à 30 % de conformère b.

L'anomérisation s'effectue en présence d'une trace d'acide trifluoracétique, avec apparition d'un deuxième singulet correspondant au proton anomère de l'isomère 7 trans, à 4,97 ppm pour $\text{R}_2 = \text{C}_5\text{H}_{10}$, 4,98 ppm pour $\text{R}_2 = \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$.

Acétylation de 7 (R' = H)

Selon le mode opératoire habituel avec un mélange pyridine - anhydride acétique.

Méthyl-3 pipéridino-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 7

(R = COCH_3 ; $\text{R}_2 = \text{C}_5\text{H}_{10}$)

Rdt = 78 %

Liquide ; $\text{Eb}_{2,5} = 124 - 5^\circ\text{C}$; $n_D^{25} = 1,4820$.

Analyse $C_{13}H_{23}O_3N$: Calc. % : N 5,80
Tr. : 5,77.

C. C. M.

Support : silice

Eluant : hexane-acétate d'éthyle (20 -5)

Révéléateur : H_2SO_4

Il apparait une tache principale à $R_f = 0,39$ correspondant à l'isomère cis et une tache de faible intensité de $R_f = 0,37$ correspondant à l'isomère trans .

IR (cm^{-1})

$\nu_{C=O} = 1750$ (F) .

RMN ($CDCl_3$, δ en ppm)

δ	<u>trans</u> (92 %)	<u>cis</u> (8 %)
H_2	6,03 (s)	6,10 (s)
$OCOCH_3$	2,18 (s)	2,07 (s)
CH_3	1,15 (s)	0,98 (s)

Méthyl-3 morpholino-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne 7

($R = COCH_3$; $R_2 = C_4H_8O$)

Rdt = 55 % .

Liquide ; $Eb_3 = 134 - 135^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4812$.

Analyse $C_{12}H_{21}O_4N$: Calc. % : N 5,76
Tr. : 5,88.

R.C.M.

Support : silice

Eluant : hexane - acétate d'éthyle (20 - 5)

Révéléateur : H_2SO_4 .

Il apparait deux taches de $R_f = 0,78$ très intense correspondant à l'isomère cis et de $R_f = 0,65$ très faible, correspondant à l'isomère trans.

IR (cm^{-1})

$\nu_{C=O} = 1750$ (F) .

RMN ($CDCl_3$, δ en ppm)

δ	<u>trans</u> (92 %)	<u>cis</u> (8 %)
H_2	5,91 (s)	5,96 (s)
$OCOCH_3$	2,13 (s)	2,10 (s)
CH_3	1,16 (s)	0,95 (s)

b) Ethanolyse à chaud de la diamine 6

Le chauffage à ébullition de 0,05 mole de diamine 6 ($R_2 = C_4H_8O$) dans 100 cm^3 d'alcool absolu durant 24 heures conduit à un mélange complexe de 28 % de méthyl-3 morpholino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 ($R' = H$, $R_2 = C_4H_8O$) , 30 % de méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 8 trans et 42 % de méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahydropyranne 9 ($R_2 = C_4H_8O$). Le composé 7 ($R' = H$) est isolé par filtration , puis les dérivés 8 trans et 9 sont séparés par distillation. Rdt = 65 %.

Méthyl-3 hydroxy-3 éthoxy-2 tétrahydropyranne 8 trans

Liquide ; $Eb_2 = 58^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4452$ en accord avec les données précédentes (chapitre I, page 86) .

2.2 - SYNTHESE DES METHYL-3 HYDROXY-3 DIALKYLAMINO-2 TETRAHYDROPYRANNES 9

2.2.1. Action des amines sur le méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 1

La chlorhydrine 1 (0,1 mole) et l'amine secondaire (0,3 mole) sont chauffées à reflux durant 24 heures dans 100 cm³ d'alcool éthylique. Après élimination du solvant, on reprend à l'éther et filtre le chlorhydrate formé ; l'évaporation de l'éther laisse précipiter le produit d'hydrolyse 7 ($R' = H$) ; on filtre et on sépare les composés 8 trans et 9 par distillation .

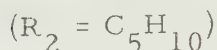
Un chauffage de 6 heures permet de séparer la diamine 6 par distillation.

- $R = C_5H_{10}$: on obtient 15 % de 7 ($R' = H$) , 13 % de 8 trans et 72 % de 9 . Rdt = 72 %.

- $R = C_4H_8O$: on obtient 27 % de 7 ($R' = H$) , 15 % de 8 trans et 58 % de 9 . Rdt = 78 %.

Un chauffage de 6 heures donne 12 % de 8 trans , 15 % de 7 ($R' = H$) , 45 % de 9 et 28 % de 6 (Rdt = 75 %) .

Méthyl-3 hydroxy-3 pipéridino-2 tétrahydropyranne 9



Mélange cis (26 %) - trans (74 %).

Liquide ; $Eb_{1,5} = 93^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4800$.

Analyse $C_{11}H_{21}O_2N$:	Calc. %	:	C 66,29	H 10,62	N 7,03
	Tr.	:	66,11	10,62	7,00.

IR (cm^{-1})

$\nu_{O-H} = 3460$ (F) ; $\nu_{C-O} = 1110$ (m) , 1070 (F) , 1020 (m) ;
 $\nu_{C-N} = 970$ (m) .

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 4,1 - 3,0$ (m, 3, $\underline{H_2} + \underline{H_6}$) ; $2,8 - 2,3$ (m, 4, $N-\underline{CH_2}$) ;
 $1,80 - 1,30$ (m, 16, $\underline{CH_2}$) ; $1,19$ (s, 3, 26 % , $\underline{CH_3}$) ;
 $1,11$ (s, 3, 74 % , $\underline{CH_3}$) .

Méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahydropyranne 9 ($R_2 = C_4H_8O$)

Mélange cis (26 %) - trans (74 %)

Liquide ; $Eb_2 = 104^\circ C$; $n_D^{25} = 1,4820$.

Analyse $C_{10}H_{19}O_3N$:	Calc. %	:	C 59,67	H 9,52	N 6,96
	Tr.	:	59,90	9,37	6,98.

IR (cm^{-1})

$\nu_{O-H} = 3455$ (F) ; $\nu_{C-O} = 1120$ (F) , 1070 (F) , 1020 (m) ;
 $\nu_{C-N} = 980$ (m) .

RMN (CCl_4 , δ en ppm)

$\delta = 4,2 - 3,0$ (m, 7, O-CH_2) ; $2,8 - 2,3$ (m, 4, N-CH_2) ; $1,7 - 1,4$ (m, 4, CH_2) ; $1,22$ (s, 3, 26 % , CH_3) ; $1,17$ (s, 3, 74 % , CH_3).

2.2.2. Méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahydropyranne 9 trans ($\text{R}_2 = \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$)

A 0,037 mole de méthyl-3 époxy-2,3 tétrahydropyranne 10 dans 20 cm^3 d'éther anhydre , sont ajoutées 0,040 mole de morpholine, à température ambiante. Après avoir laissé en réaction durant 2 heures, on évapore l'éther et distille le composé 9 trans.
Rdt = 56 %.

Méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahydropyranne 9 trans

Liquide ; $\text{Eb}_{1,2} = 108^\circ\text{C}$; $n_D^{25} = 1,4830$.

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$: Calc. % : C 59,67 H 9,52 N 6,96
Tr. : 59,90 9,56 6,95.

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{OH}} (10^{-3}\text{M}) = 3614$ ($\text{O-H} \cdots \text{O} \angle$) , 3580 ($\text{O-H} \cdots \text{N} \angle$) ;
 $\delta_{\text{C-H anomère}} = 894$ (axial) , 843 (équatorial).

2.2.3. Synthèse du composé 9 cis + trans ($\text{R}_2 = \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$)

0,1 mole de méthyl-3 tétrahydropyranne diol-2,3 5 et 0,12 mole de morpholine sont agités durant 24 heures en présence de carbonate de potassium anhydre selon (121). Après les traitements habituels, on obtient le méthyl-3 hydroxy-3 morpholino-2 tétrahydropyranne 9 cis + trans . Rdt = 40 %.

Le spectre de RMN indique un mélange cis (67 %) +

2.2.4. Hydrolyse du composé 9 cis + trans et éthérification

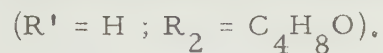
0,01 mole d'aminoalcool 9 sont laissés en contact avec 5 cm³ d'eau durant deux heures ; on extrait à l'éther et sèche sur sulfate de sodium. Le résidu obtenu par évaporation du solvant est chauffé en présence de 100 cm³ d'éthanol et une goutte d'acide. Après neutralisation, élimination de l'alcool et distillation, on obtient le composé 8 cis + trans (38 - 62 %) . Rdt = 43 %.

Les données physiques et spectrales sont identiques à celles des composés obtenus précédemment (chapitre I , page 86).

2.3 - CHAUFFAGE DU COMPOSE 7 (R' = H) EN PRESENCE D'AMINE ET D'ALCOOL

Le méthyl-3 morpholino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 (R' = H , R₂ = C₄H₈O) est chauffé, en présence d'alcool absolu, de morpholine et de chlorhydrate de morpholine, durant 24 heures. Après refroidissement et traitements habituels, on récupère le méthyl-3 morpholino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 cis (R' = H ; R₂ = C₄H₈O) en totalité.

2.4 - ACTION DE LA MORPHOLINE SUR LE COMPOSE 7



La morpholine et le méthyl-3 morpholino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 7 ($R' = H ; R_2 = C_4H_8O$) sont agités, en quantités stoechiométriques, dans l'éther durant 12 heures en présence de tamis moléculaire 4A . Après les traitements habituels, on récupère les deux produits de départ.

CONCLUSION

La synthèse du méthyl-3 chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne et de ses dérivés s'effectue par deux voies :

- soit par chlorohydroxylation du méthyl-3 dihydro-5, 6 γ -pyranne
- soit par hydrolyse ou alcoxylation du méthyl-3 dichloro-2, 3 tétrahydropyranne.

La configuration , ainsi que la conformation de ces différents composés est déterminée par une étude spectrale (RMN , infra-rouge) et dipolmétrique, associée à un calcul " a priori" . L'isomère trans , à groupe alcoxy ou acétoxy axial et groupe méthyle équatorial est toujours prépondérant.

L'action des réactifs minéraux, des alcoolates et thiolates, conduit à des composés similaires à ceux observés avec la chlorhydrine non substituée. Cependant, les hydroxy-3 thioalkyl-2 tétrahydropyrannes trans ont un comportement thermique différent des hydroxy-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes trans : la migration du groupe thioalkyle remplace l'élimination d'alcool .

L'addition des organomagnésiens mixtes suit le même processus que celui décrit précédemment. La synthèse et l'étude spectrale des deux diastéréoisomères de composés semblables à la chlorhydrine linéaire isolée par BAKASSIAN a permis d'attribuer à ce composé la configuration thréo.

Dans le cas des amines, les amino-2 méthyl-3 chloro-3 tétrahydropyrannes ne sont obtenus qu'avec les amines primaires aromatiques. Les hydrazines provoquent une régression de cycle.

Les diamines vicinales obtenues avec les amines secondaires sont très instables et évoluent rapidement en produits d'hydrolyse et de solvolysé. Le dialkylamino-2 méthyl-3 hydroxy-3 tétrahydropyranne isolé est le précurseur d'une transposition d'Amadori, celle-ci ne pouvant se produire avec le substituant méthyle de la chlorhydrine de départ. Dans le cas de la chlorhydrine non substituée, le dialkylamino-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne se transpose en aminocétol.

DONNEES TECHNIQUES

CONSTANTES PHYSIQUES :

Les points de fusion et d'ébullition sont donnés sans correction.

Les indices de réfraction sont mesurés avec un réfractomètre O.P.L. (précision 2.10^{-4}).

ANALYSES :

Les analyses élémentaires ont été faites par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., division de LYON.

METHODES SPECTRALES :

IR :

Les spectres IR ont été tracés sur un appareil PERKIN-ELMER 237 en film à l'état pur ou en dispersion dans le bromure de potassium.

RMN :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués sur un appareil VARIAN A. 60.

CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR :

Les chromatographies analytiques ont été effectuées sur un appareil F et M 700 (catharomètre) et les chromatographies préparatives sur un appareil AEROGRAPH "Autoprep 700".

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. PAUL
C.R.Acad.Sci., 1944, 218, 122.
- (2) J. COLONGE et L. CUMET
Bull.Soc.chim., 1947, 14, 838.
- (3) R. PAUL
Bull.Soc.chim., 1934, p. 1400.
- (4) H. NORMANT
C.R.Acad.Sci., 1948, 226, 185.
- (5) E.H. CHARLES WORTH et A. GIESINGER
Canad.J.Chem., 1956, 34, 376.
- (6) R. AGUILERA et G. DESCOTES
Bull.Soc.chim., 1966, p. 3319.
- (7) R.U. LEMIEUX et B. FRASER-REID
Canad.J.Chem., 1965, 43, 1460.
- (8) K. IGARASHI, T. HONMA et T. IMAGAWA
Tetrahedron Letters, 1968, p. 755.
- (9) K. IGARASHI, T. HONMA et T. IMAGAWA
J.org.Chem., 1970, 35, 610.
- (10) J.C. MONTAIGNE
Ann.Chim., 1954, 9, 310.
- (11) E. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON
Conformational Analysis, Interscience Publishers,
New York, 1965.
a) p. 44 ; b) p. 152-156 ; c) p. 356 ; d) p. 375.

(12) J. HIRSCH

Topics in Stereochemistry, E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER ed.
Interscience Publishers, New York, 1967 , Vol.1, p. 199.

(13) C. B. ANDERSON et D.T. SEPP

J.org.Chem., 1968, 33 , 3273.

(14) E. ELIEL et M.C. KNOEBER

J.amer.chem.Soc., 1966 , 88 , 5347.

(15) C.B. ANDERSON , D.T. SEPP, M.P. GEIS et A.A. ROBERTS

Chem. and Ind., 1968 , p. 1805.

(16) N.L. ALLINGER et C.D. LIANG

J.org.Chem., 1967, 32 , 2391.

(17) J.J. VEBEL et H.W. GOODWIN

J.org.Chem., 1968, 33 , 3317.

(18) C.B. ANDERSON et D.T. SEPP

Tetrahedron, 1968, 24 , 1707.

(19) G.O. PIERSON et O. RUNQUIST

J.org.Chem., 1968, 33 , 2572.

(20) E.L. ELIEL et C.A. GIZA

J.org.Chem., 1968, 33 , 3754.

(21) D.T. SEPP et C.B. ANDERSON

Tetrahedron, 1968, 24 , 6873.

(22) R.U. LEMIEUX et A.A. PAVIA

Canad.J.Chem., 1969, 47 , 4427.

(23) S.J. ANGYAL

Angew.Chem., 1969, 8 , 157.

(24) D. HORTON et H. TURNER

J. org.Chem., 1965, 30 , 3387.

(25) P.R. BRADLEY et E. BUNCEL

Canad.J.Chem., 1968, 46 , 3001.

- (26) R. U. LEMIEUX et B. FRASER-REID
Canad. J. Chem., 1964, 42, 532.
- (27) M. J. BALDWIN et R. K. BROWN
Canad. J. Chem., 1969, 47, 3099.
- (28) R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, M. S. BERNSTEIN et
W. G. SCHNEIDER
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6098.
- (29) R. M. SRINASTAVA et R. K. BROWN
Canad. J. Chem., 1970, 48, 2334.
- (30) H. BOOTH
Tetrahedron, 1966, 22, 615.
- (31) N. S. BHACCA et D. H. WILLIAMS
Applications of N. M. R. Spectroscopy in Organic Chemistry,
Holden-Day, San Francisco, 1964, p. 183.
- (32) N. S. ZEFIROV et N. M. SHECHTMAN
Dokl. Akad. Nauk. S. S. S. R., 1967, 177, 842.
- (33) A. J. DE HOOG
Thèse LEIDEN (Pays - Bas), 1971.
- (34) Y. BAHUREL, M. LISSAC-CAHU, G. DESCOTES, M. GELIN,
J. DELMAU et J. DUPLAN
Bull. Soc. chim., 1970, p. 4006.
- (35) J. C. MARTIN
Bull. Soc. chim., 1970, p. 277.
- (36) J. BADIN et G. DESCOTES
Bull. Soc. chim., 1970, p. 1949.
- (37) G. DESCOTES, D. SINOUE et J. C. MARTIN
Bull. Soc. chim., 1970, p. 3730.
- (38) T. LEDAAL
Tetrahedron Letters, 1968, p. 1683.

- (39) D.H. WILLIAMS, J. RONAYNE, H.W. MOORE et H.R. SHELDEN
J.org.Chem., 1968, 33, 998.
- (40) R.U. LEMIEUX et J.D. STEVENS
Canad.J.Chem., 1965, 43, 2059.
- (41) S.A. BARKER, J.HOMER, M.C. KEITH et L.F. THOMAS
J.chem.Soc., 1963, p. 1538.
- (42) F.W. LICHTENTHALTER et P. EMIG
Tetrahedron Letters, 1967, p. 577.
- (43) K. TORI et T. KOMENO
Tetrahedron, 1965, 21, 309.
- (44) H. BODOT, D. DAN DICKO et Y. GOUNELLE
Bull.Soc.chim., 1967, p. 870.
- (45) H.R. BUYS, C. ALTONA et E. HAVINGA
Tetrahedron, 1968, 24, 3019.
- (46) M.C. PLANJE
Thèse LEIDEN (Hollande), 1966.
- (47) A.J. DE HOOG, H.R. BUYS, C. ALTONA et E. HAVINGA
Tetrahedron, 1969, 25, 3365.
- (48) A.J. DE HOOG et H.R. BUYS
Tetrahedron Letters, 1969, p. 4175.
- (49) M.GELIN, Y. BAHUREL et G.DESCOTES
Bull.Soc.chim., 1970, p. 3723.
- (50) R.U. LEMIEUX, A.A.PAVIA, J.C.MARTIN et K.A.WATANABE
Canad.J.Chem., 1969, 47, 4427.
- (51) V. PREY et J. BARTSCH
Ann.Chem., 1968, 712, 201.
- (52) C.P. SMYTH
Dielectric Behavior and Structure, Mc Graw Hill
Book Company Inc., New York, 1955.

- (53) B. CASU, M. REGGIANI, G.G. GALLO et A. VIGEVAN
Tetrahedron, 1966 , 22 , 3061.
- (54) M.F. ANSELL et B. GADSBY
J.chem.Soc. , 1958, p. 3388.
- (55) W.E. PARHAM et H.E. HOLMQUIST
J.amer.chem.Soc. , 1951, 73 , 913.
- (56) H. ADKINS et B.H. NISSEN
Org.Synth. , Vol. 3 , p. 1.
- (57) G.DESCOTES et A. LAILY
Bull.Soc.chim. , 1967 , p. 2989.
- (58) L. CROMBIE et S.H. HARPER
J.chem.Soc. , 1950, p. 1707.
- (59) R.U. LEMIEUX
Molecular Rearrangements, Ed. P. de Mayo, Interscience
Publishers, New York, 1964 , 2 , 739.
- (60) I.F. HALVERSTADT et W.D. KUMLER
J.amer.chem.Soc. , 1942, 64 , 2933.
- (61) R.J. W. LEFEVRE
J.chem.Soc. , 1953, p. 4041.
- (62) G. BAKASSIAN
Thèse LYON, 1968.
- (63) A.J. DE HOOG et E. HAVINGA
Rec.Trav. chim. Pays-Bas , 1969, 89 , 972.
- (64) N.S. ZEFIROV et N.M. SHECHTMAN
Dokl.Akad.Nauk.S.S.S.R. , 1968, 180 , 1363.
- (65) W.W. ZAJAC Jr., F. SWEET et R.K. BROWN
Canad.J.Chem. , 1968, 46 , 21.
- (66) C. WAKSELMAN et L. WARTSKI
Bull.Soc.chim. , 1967 , p. 2242.

- (67) M. J. BALDWIN et R. K. BROWN
Canad. J. Chem., 1967, 45, 1195.
- (68) S. HANESSION et A. P. A. STAUB
Carbohydrate Research, 1970, 14, 424.
- (69) K. J. RYAN, E. M. ACTON et L. GOODMAN
J. org. Chem., 1971, 36, 2646.
- (70) M. TIFFENEAU et B. TCHOUBAR
C. R. Acad. Sci., 1934, 198, 941.
- (71) B. TCHOUBAR et O. SACKUR
C. R. Acad. Sci., 1938, 207, 1105.
- (72) O. SACKUR
C. R. Acad. Sci., 1939, 208, 1092.
- (73) A. KIRRMANN et P. CHANCEL
Bull. Soc. chim., 1951, p. 227.
- (74) A. KRATTIGER
Bull. Soc. chim., 1953, p. 222.
- (75) F. BERGMANN et A. KALMUS
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 4137.
- (76) J. J. RIEHL, D. GAUDAR, B. LESTAROUIT et L. THIL
Journées de Chimie Organique, ORSAY, 15-18 Septembre 1970.
- (77) E. ELKIK, M. LE BLANC et A. VAILATTI
C. R. Acad. Sci., 1970, 270, 246.
- (78) E. ELKIK et H. ASSADI-FAR
Bull. Soc. chim., 1970, p. 991.
- (79) M. TIFFENEAU et FOURNEAU
C. R. Acad. Sci., 1905, 141, 662.
- (80) M. TIFFENEAU et FOURNEAU
C. R. Acad. Sci., 1908, 146, 697.

- (81) J. LEVY, DVOLEITZKA-GOMBINZKA
Bull.Soc. chim., 1931, [4], 49, 1765.
- (82) M. TIFFENEAU et B. TCHOUBAR
C.R.Acad.Sci., 1938, 207, 918.
- (83) R.H. SIEBER
Ann., 1969, 730, 31.
- (84) M. GODCHOT et M. CAUQUIL
C.R.Acad.Sci., 1928, 186, 375, 955.
- (85) P. BEDOS
C.R.Acad.Sci., 1929, 189, 255.
- (86) T. GEISSMAN et R.I. AKAWIE
J.amer.chem.Soc., 1951, 73, 1993.
- (87) A. KIRRMANN
Bull.Soc. chim., 1961, p. 657.
- (88) G.H. SCHMID
Canad.J.Chem., 1968, 46, 3415.
- (89) J. H. ROLSTON et K. YATES
J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 1469.
- (90) R.C. FAHEY et C. SCHUBERT
J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 5172.
- (91) H. BODOT, E. DIEUZEIDE et J. JULLIEN
Bull.Soc. chim., 1960, p. 1086.
- (92) J.J. RIEHL et G. THIL
Tetrahedron Letters, 1969, p. 1913.
- (93) H. BODOT, J.A. BRAUN et J. FEDIERE
Bull.Soc. chim., 1968, p. 3253.
- (94) J. W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH et K.K. MATHEW
J.chem.Soc., 1959, p. 112.

- (95) C. BENARD, M.T. MAURETTE et A. LATTES
C.R.Acad.Sci., 1971, 273, 426.
- (96) G.J. KARABATSOS
J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 1367.
- (97) M. FELKIN
Chem. and Ind., 1967, p. 121.
- (98) M. CHEREST, M. FELKIN et N. PRUDENT
Tetrahedron Letters, 1966, p. 2199.
- (99) M. CHEREST et M. FELKIN
Tetrahedron Letters, 1968, p. 2205.
- (100) J. FALBE, W. HUPPES et F. KORTE
Ber., 1964, 97, 863.
- (101) E. HOLLO
Ber., 1928, 61, 895.
- (102) G. DI MAIO, P.A. TARDELLA et C. IAVARONE
Tetrahedron Letters, 1966, p. 2825.
- (103) J. COLONGE, G. DESCOTES et R. MUGNIER
Bull.Soc.chim., 1965, p. 2733.
- (104) G. WITTIG et O. BUB
Ann.Chem., 1950, 566, 113.
- (105) N.J. LEONARD et W.C. WILDMAN
J.amer.chem.Soc., 1949, 71, 3100.
- (106) J.B. CONANT, J.B. SEGUR et W.R. KIRNER
J.amer.chem.Soc., 1924, 46, 1884.
- (107) H. NORMAND
C.R.Acad.Sci., 1950, 231, 909.
- (108) P.C.J. FIERENS
Bull.Soc.chim. belges, 1955, 64, 772.

- (109) P.C. STEVENS, O.C.W. ALLENBY et A.S. DUBOIS
J.amer.chem.Soc., 1940, 62 , 1424.
- (110) A. KIRRMANN, R. FREYMANN et P. DUHAMEL
Bull.Soc.chim., 1961 , p. 1238.
- (111) A. KIRRMANN, L. DUHAMEL, P. DUHAMEL
Bull.Soc.chim., 1966 , p. 1732.
- (112) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL, H. MALANDAIN et D.LEFEVRE
Bull.Soc.chim., 1967 , p. 4642.
- (113) L. DUHAMEL et P. DUHAMEL
Bull.Soc.chim., 1969 , p. 1999.
- (114) F. RAMIREZ et A.F. KIRBY
J.amer.chem.Soc., 1952, 74 , 4331.
- (115) V.R. MATTOX et E.C. KENDALL
J.amer.chem.Soc., 1950, 72 , 2290.
- (116) L. CAGLIOTTI, P. GRASSELLI, F. MORLACCHI et
G. ROSINI
Chem. and Ind., 1968, p. 25.
- (117) J. VAN ALPHEN
Rec.Trav. chim. Pays-Bas , 1945, 64 , 305.
- (118) F.D. CHATTAWAY et H. IRWING
J.chem.Soc., 1930 , p . 88.
- (119) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et R. NOURI-BIMORGH
Bull.Soc.chim., 1967 , p. 1186.
- (120) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et P. SIRET
Bull.Soc.chim., 1968 , p. 2942.
- (121) G. GLACET et J. VAN OVERBEKE
Bull.Soc.chim., 1962, p. 933.
- (122) G.P. ELLIS et J. HONEYMAN
Advances in Carbohydrate Chemistry ,
Academic Press Inc., Publishers, New York,
1955, 10 , 95.

- (123) J.E. HODGE
Advances in Carbohydrate Chemistry ,
Academic Press Inc. Publishers, New York,
1955, 10 , 169.
- (124) H. SIMON, F. WEYGAND et J.P. KLEBE
Ber. , 1958, 91 , 1567.
- (125) J.C. SOULA et G.DESCOTES
Bull.Soc.chim. , 1964, p. 2636.
- (126) A. GERECS et J. EGYED
Act. chim.Acad.Sci. hungar , 1959, 19 , 195.
- (127) A. GERECS et L. SOMOGYL
Acta. chim.Acad. Sci. hungar. 1960, 24 , 73.
- (128) K. HEYNS , K.W. PFLUGHAUPT et H. PAULSEN
Chem.Ber. , 1968, 101 , 2800.
- (129) J.P. MAZALEYRAT et Z. WELVART
J.chem.Soc. , D, 1969, p. 485.
- (130) G. DREFAHL et G. HEUBLEIN
Chem.Ber. , 1961, 94 , 915.
- (131) S.A. BARKER , E.J. BOURNE , M. STACEY et
D.H. WHIFFEN
J.chem.Soc. , 1954, p. 171.
- (132) S.A. BARKER , E.J. BOURNE, R. STEPHENS et
D.H. WHIFFEN
J.chem.Soc. , 1954, p. 3468.

VU :

Les membres du Jury,

MM. G. DESCOTES

R. GELIN

J. HUET

P. DUHAMEL

Vu et approuvé,

Le Directeur de l'U.E.R. de
Chimie-Biochimie

D. GAUTHERON

Vu et accordé le permis d'imprimer :

LYON, le 3 décembre 1971

Le Président de l'Université
Claude Bernard

J. BOIDIN.

